



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Estudio de la recidiva de la displasia anal de alto grado tras el tratamiento con infrarrojos en una cohorte de hombres y mujeres con infección por el VIH



Tesis presentada por
Javier Corral Rubio
para optar al grado de Doctor en Cirugía

Tesis realizada bajo la dirección de:

Francesc-García Cuyás
David Parés Martínez
Guillem Sirera Jiménez

Y tutorizada por:

Joan Frances Julián Ibáñez

Programa de doctorado en Cirugía y Ciencias
Morfológicas - Julio 2021

AGRADECIMIENTOS

Muchas son las personas que me han acompañado en este largo viaje y a todas ellas se lo agradezco.

A la Dra Piñol, por descubrirme este mundo de las anoscopias desde el primer día de residencia. Ella me ha guiado e instruido y no podría estar más agradecido. Gracias Marta.

A mis directores de tesis: Guille, gracias por tu colaboración y tu disponibilidad; Francesc, que junto a Marta me ha acompañado desde el principio y del que tanto he aprendido; David, gracias por toda la confianza que has depositado en mi desde el primer quiste sacro.

Al Dr. Julián, como tutor y jefe de servicio, por haberme ayudado a darle forma a este trabajo y haber confiado en mi.

A Sebastià Videla, por toda la paciencia y ayuda que me ha ofrecido.

A todo el equipo de la Fundació Lluita Contra la Sida, en especial a sus enfermeras, por todas esas tardes en consulta disfrutando de vuestra compañía.

A todo mis compañeros adjuntos, residentes y secretarios del servicio de cirugía, y en especial al equipo de coloproctología que tanto admiro y tanto me han enseñado (Pepe, Pacha y Sandra, hay una gran parte vuestra en este trabajo).

A todos los que compartieron la residencia conmigo, por todo lo que me habéis aportado y todo lo que hemos aprendido y evolucionado juntos.

A mis padres (Marisa y Jesús) y mi hermana (Raquel), que mucho me han aguantado durante todos estos años y a los que tanto debo. Os quiero.

A Gianni, por tantas horas en las que me ha acompañado, y aguantado, trabajando en esta tesis. Espero poder ayudarte igual cuando llegue tu momento.

PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

AAR: Anoscopia de Alta Resolución (HRA, en inglés HRA)

AIN: del inglés Anal Intraepithelial Neoplasia

ASCUS: del inglés, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

ASC-H: del inglés, Atypical Squamous Cells suggestive of high-grade SIL

CA: Cáncer anal

CC: Cáncer Cervical

CECAI: Carcinoma Escamo Celular Anal Invasivo

CI: Carcinoma in situ

CIN: del inglés, Cervical Intraepithelial Neoplasia

HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres.

HSIL: del inglés, High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

HSM: Hombres que tienen Sexo con Mujeres.

IP: Inhibidores de la Proteasa.

IFR: Infrarrojos.

ITS: Infección de transmisión sexual

LSIL: del inglés, Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion

ORL: Otorrinolaringología, referente a la patología de cabeza y cuello

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida.

TAR: Tratamiento Antirretroviral.

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VHB:

VHC: Virus de la hepatitis C

VPH: Virus del Papiloma Humano.

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMIUNODEFICIENCIA HUMANA

2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

2.1.2 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

2.1.3 TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LA ERA TAR

2.2 INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

2.2.2 COINFECCIÓN CON EL VIRUS DEL VIH

2.2.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VPH

2.2.4 PATOLOGÍA RELACIONADA CON LA INFECCIÓN POR VPH

2.2.4.1 ANOGENITAL

2.2.4.2 ORL

2.2.5 VACUNACIÓN POR EL VPH

2.3 DISPLASIA ANAL Y CÁNCER ANAL

2.3.1 DISPLASIA ANAL

2.3.1.1 DIAGNÓSTICO

TACTO RECTAL

CITOLOGÍA ANAL

ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN

2.3.1.2 TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA ANAL

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

TIPOS DE TRATAMIENTO Y RECIDIVA

2.3.2 CÁNCER ANAL

2.4 COINFECCIÓN POR EL VIH Y EL VPH EN MUJERES

2.4.1 DISPLASIA CERVICAL EN MUJERES VIH

2.4.2 DISPLASIA ANAL EN MUJERES VIH

3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

4. HIPÓTESIS

5. OBJETIVOS

6. MATERIAL Y MÉTODOS

7. RESULTADOS

a. ARTÍCULO 1: CLINICAL RESULTS OF INFRARED COAGULATION AS A TREATMENT OF HIGH-GRADE ANAL DYSPLASIA: A SYSTEMATIC REVIEW

i. RESUMEN ARTÍCULO 1

ii. ARTÍCULO 1

iii. RESULTADOS ARTÍCULO 1

b. ARTÍCULO 2: INCIDENCE OF RECURRENT HIGH-GRADE ANAL DYSPLASIA IN HIV-1-INFECTED MEN AND WOMEN FOLLOWING INFRARED COAGULATION ABLATION: A RETROSPECTIVE STUDY

i. RESUMEN ARTÍCULO 2

ii. ARTÍCULO 2

iii. RESULTADOS ARTÍCULO 2

8. DISCUSIÓN

9. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

10. LINEAS DE FUTURO

11. CONCLUSIONES

12. ANEXOS: PUBLICACIONES DE SOPORTE

a. ARTÍCULO SOPORTE 1: ROUTINE SCREENING OF ANAL CYTOLOGY IN PERSONS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND THE IMPACT ON INVASIVE ANAL CANCER; A PROSPECTIVE COHORT STUDY

i. RESUMEN ARTÍCULO SOPORTE 1

ii. ARTÍCULO SOPORTE 1

b. ARTÍCULO SOPORTE 2: NATURAL HISTORY OF ANAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS IN HIV POSITIVE MEN WITH NORMAL BASELIN CYTOLOGY

i. RESUMEN ARTÍCULO SOPORTE 2

ii. ARTÍCULO SOPORTE 2

13. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

Los pacientes infectados por VIH han visto incrementar su esperanza de vida en las últimas décadas, gracias principalmente a los avances en el tratamiento de esta infección. El tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado radicalmente el pronóstico de la infección consiguiendo una cronicidad de la enfermedad y un seguimiento de los pacientes a largo plazo [1], [2]. Este aumento en la expectativa de vida ha conllevado un aumento del riesgo de desarrollar otras patologías infecciosas y/o neoplásicas.

El cáncer anal es uno de los cánceres no definitorios de SIDA más frecuentes en pacientes VIH [3]. Su incidencia ha incrementado en las últimas décadas. La mayoría de los artículos publicados hasta la fecha atribuyen este incremento de incidencia especialmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y su relación con la infección con el virus del papiloma humano (VPH)[4], pero poco hay descrito sobre mujeres VIH referente a este tipo de cáncer.

Se pueden establecer similitudes entre el cáncer anal (CA) y cervical (CC). En ambos casos, previo al diagnóstico de cáncer infiltrante se pueden hallar lesiones premalignas. También comparten los dos tipos de cáncer una relación bien establecida con el VPH, se puede detectar el virus en el 100% de los cánceres cervicales y en el 90% de los anales[5][6], en concreto los tipos 16 y 18 se hallan en el 71% de los CC y 87% de los CA[7]. Por esa razón el programa de screening con citología cervical ha sido adaptado al canal anal. Así, los pacientes con cualquier anormalidad en la citología anal se le

realiza una anoscopia de alta resolución (AAR) en busca de lesiones identificables que se puedan biopsiar para su confirmación histológica[8].

De todas formas, el beneficio clínico y la eficacia del screening de displasia anal está aún por demostrar con estudios prospectivos aleatorizados. Además, gran parte de la literatura publicada respecto a esta patología es en el grupo de pacientes HSH VIH positivos.

En el trabajo de esta Tesis doctoral intentamos aportar a la bibliografía datos objetivos para defender la importancia de cribar y tratar a las mujeres en referencia a la infección por el virus del papiloma en el ano y la displasia anal.

A continuación, realizaremos un repaso del estado actual de los temas que hacemos referencia en nuestro trabajo y procederemos a definir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus del papiloma humano. Además, explicaremos más concretamente la infección de ambos en el canal anal y su relación con la displasia anal y el cáncer de ano. Finalmente, analizaremos la coinfección de ambos virus en el caso particular de las mujeres en el área anogenital.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus del cual existen dos tipos (HIV-1 y HIV-2) similares entre sí, que afectan a los linfocitos CD4+ comprometiendo la inmunidad celular, aumentando el riesgo de infecciones oportunistas y otros cánceres.

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA) fue descrito en el año 1981 por primera vez[9]. En un inicio se relacionó con hombres HSH, pero en seguida aparecieron casos que afectaban tanto a hombres HSM como mujeres usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes que habían recibido transfusiones previamente e hijos de madres infectadas. Pronto se empezó a buscar a un virus como agente causal de la enfermedad, por su epidemiología y forma de actuar, y finalmente en 1983 se logró identificar el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)[10].

2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La infección por el VIH se ha convertido en una epidemia mundial llegando a los 38 millones de infectados en 2019 [11], siendo el continente africano el más afectado de todos, especialmente los países subsaharianos con seroprevalencias que pueden superar el 20% [12]. La vía heterosexual sigue siendo la forma de transmisión más frecuente a nivel mundial. Se trata de una de las causas de muerte más importantes en el mundo llegando a cerca de 700.000 personas en el 2019, aunque el número de muertes anuales se reduce año tras año [11].

Los datos a nivel estatal, según el Plan Nacional de SIDA [13], muestran 3244 nuevos casos diagnosticados en el 2018. El principal mecanismo de transmisión fue el contacto sexual (56,4% debido a transmisión HSH y 26,7% via heteresoxual). Del total de nuevos diagnosticados 85,3% fueron hombres con una media de edad de 36años y más de un tercio de ellos nacidos fuera de España. Otros mecanismos de transmisión como el uso de drogas por vía parenteral o la transmisión vertical representaron el 3,2% y el 0,1% respectivamente.

2.1.2 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

La infección por VIH puede variar desde la infección asintomática hasta la inmunodeficiencia grave. El VIH causa un deterioro del sistema inmune progresivo debido a su efecto sobre los CD4+.

Después la primoinfección se produce una intensa viremia que resulta en la destrucción de los linfocitos CD4+. En contraposición se crea una respuesta inmune para luchar contra el virus que consigue inicialmente un descenso de la viremia, entrando así en un estado asintomático que puede durar años. Aún y así, el virus continúa replicándose y provocando un descenso paulatino de los CD4+ llegando así a una última fase con elevada carga viral y bajos niveles de CD4+ que permiten la aparición de infecciones oportunistas y tumores defintorios de SIDA. Previo a las terapias actuales la evolución a SIDA podía durar 10 años y una vez instaurada esta etapa la esperanza de vida era de 2 años.

La infección por VIH se puede clasificar según las cifras de CD4+ y unas categorías clínicas (A, B y C)[14]. La categoría A incluye la primoinfección clínica, la fase asintomática y la linfadenopatía generalizada persistente (LGP). La categoría B incluye aquellas infecciones que se manifiestan al inicio de la fase avanzada cuando el deterioro

inmunológico aún no es muy grave. Finalmente, la categoría C donde aparecen infecciones oportunistas de patógenos o tumores que no suelen aparecer en pacientes inmunocompetentes. Es esta última categoría la que se considera SIDA.

Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH. [14]

CD4+	Categorías clínicas		
	A Asintomático, primoinfección, LGP	B Sintomático No A ni B	C SIDA
1.500/mm³	A1	B1	C1
2.200-499/mm³	A2	B2	C2
3.≤199	A3	B3	C3

2.1.3 TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LA ERA TAR

La historia natural de la infección por el VIH durante los primeros años de la epidemia difiere en gran medida con la actualidad. Los tratamientos para controlar la infección han evolucionado considerablemente desde la introducción de los primeros fármacos que inhibían la replicación viral al actuar sobre la retranscriptasa inversa [15]. Así los pacientes infectados por el VIH, hoy en día, se benefician de un aumento en la esperanza de vida [2][16].

La evolución de la historia de la terapia antiretroviral cambió radicalmente desde 1996, cuando se introdujo la terapia triple. Hasta entonces los tratamientos en monoterapia con inhibidores de la retrotranscriptasa inversa no habían conseguido un efecto prolongado en el tiempo. La introducción de la combinación de tres fármacos (dos inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogo de los nucleósidos, más un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la retrotranscriptasa inversa no análogo de los nucleótidos) supuso una gran mejoría con respecto al control de la replicación viral, por eso a esta terapia se la denominó tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Con el TARGA los pacientes disminuyen la morbilidad secundaria a la inmunodepresión recuperando en buena parte su sistema inmunológico y disminuyendo en gran medida la presencia de infecciones oportunistas[17]. Si bien es cierto, a pesar del buen control de la replicación viral esta terapia no consigue la eliminación del virus por lo que la infección del VIH se ha convertido en una infección crónica.

Precisamente debido a la cronicidad de la infección otras patologías han cobrado protagonismo en la evolución de la enfermedad[18]. Mientras en las décadas de los 80 y 90 las infecciones oportunistas y los cánceres definitorios de SIDA eran las principales causas de mortalidad de los pacientes con SIDA, hoy en día la aparición de otras patologías propias del envejecimiento ha cambiado el futuro de la infección. En

comparación con la población general, los pacientes con VIH presentan mayor número de comorbilidades a edades más tempranas [18]. Igualmente, se ha observado un aumento en la aparición de cáncer en esta población [19]. No precisamente a expensas de las neoplasias definitivas de SIDA, sino a cánceres presentes también en la población general pero que debido al envejecimiento de la población VIH y a la coinfección con otros virus y/o patógenos con potencial oncogénico (VHC, VHB, VPH, virus Epstein-Barr) se desarrollan ahora con mayor frecuencia (Neoplasias no definitivas de SIDA). Sin olvidarnos de otros factores de riesgo relacionados como el consumo de tóxicos, alcohol o tabaco [20][21].

Ante este paradigma se ha instaurado un cambio en el control y tratamiento de nuestros pacientes, ofreciendo un control de las comorbilidades de los pacientes e introduciendo programas de cribado de los cánceres que son altamente prevalentes en la población seropositiva, como podría ser el cáncer de ano.

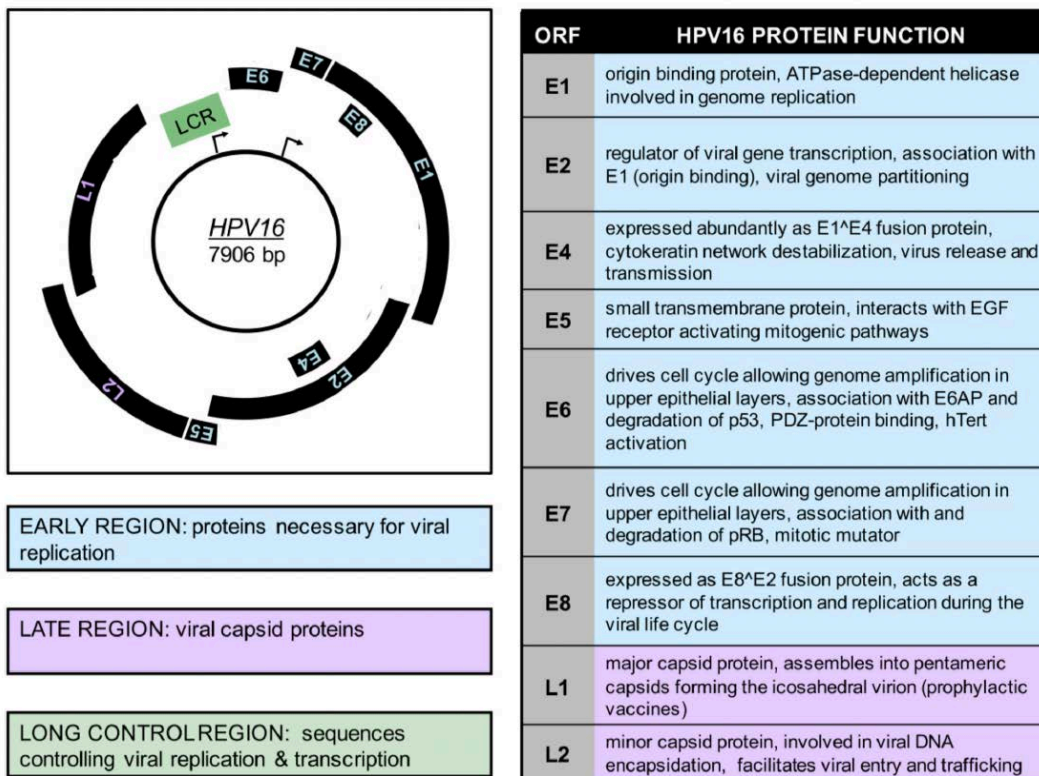
2.2 INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece al género Papilomavirus de la familia Papovaviridae y representa una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes en la población general. Se trata de un virus sin cubierta de unos 60nm de diámetro con una cápside icosaédrica con un genoma de ADN de doble cadena. Este virus tiene especial tropismo por epitelios escamosos propios de piel y mucosas.

El genoma del virus contiene 10 regiones codificantes, denominadas zonas abiertas de lectura (ORFs de sus siglas en inglés), que codifican enzimas involucradas en la producción de diferentes partículas del virus. Diferenciamos con una E aquellas proteínas no estructurales de expresión temprana ("early") y con una L aquellas que codifican proteínas estructurales de expresión tardía ("late"). Las proteínas E6 y E7 tienen importancia en la génesis tumoral al interactuar con proteínas supresoras de

tumores. La proteína E6 se une e inactiva a p53, una proteína muy importante que detecta regiones dañadas del ADN celular inhibiendo el ciclo celular e induciendo la apoptosis de la célula. La proteína E7 altera la función de la proteína del retinoblastoma (pRB), otra proteína codificada por un gen supresor de tumores con la capacidad de frenar el ciclo celular.

Imagen 1. Organización del genoma viral del VPH, tipos de proteínas y función.
 Adaptado de Harden, M. E. et al. Human papillomavirus molecular biology. [22]



2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El VPH es una de las ITS más comunes, Más de un 80% de la población sexualmente activa contraerá VPH durante su vida. La primoinfección suele ocurrir en las primeras décadas de la vida, en cuanto el individuo empieza a tener relaciones sexuales. La mayoría de estas infecciones son aclaradas por el sistema inmunes y el virus es eliminado en cuestión de meses, por tanto, suelen se asintomáticas [23].

La infección por VPH causa más del 5% de los cánceres diagnosticados en la población mundial. Doce genotipos de VPH (VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59) se incluyen dentro de la categoría de alto riesgo oncogénico definida por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer. El VPH se asocia al 100% de los cánceres de cuello de útero y una proporción muy significativa de carcinomas de orofaringe (25%) y otros carcinomas anogenitales, como los carcinomas de ano (88%), vagina (74%), pene (33%) y vulva (29%). Los genotipos 16 y 18 se relacionan con el 65% de lo cánceres cervicales, de hecho, el 16 por si solo causa entre el 40-54% de ellos [24].

La infección por VPH también se asocia a otras lesiones de la piel o la mucosa genital como condilomas acuminados, los papilomas benignos o enfermedades como la papilomatosis respiratoria recurrente. Estas lesiones benignas tipo condilomatosa se relacionan más frecuentemente a los genotipos 6 y 11.

2.2.2 COINFECCIÓN CON EL VIRUS DEL VIH

La incidencia del VPH y las lesiones asociadas a este es mayor en la población infectada por el VIH en comparación con la población general [25]. Una vez establecida la infección por VPH la alteración en la inmunidad causada por el VIH puede reducir el

aclaramiento viral y, en última instancia, contribuir al desarrollo de las lesiones asociadas al VPH (tanto benignas como malignas). Sin embargo, las interacciones directas e indirectas entre el VIH y el VPH también pueden jugar un papel importante en la infección inicial del epitelio por el VPH.

A diferencia de otras patologías asociadas al HIV, la incidencia de las lesiones neoplásicas y preneoplásicas asociadas al VPH no han disminuido desde la introducción del TARGA, más bien al contrario, como es el caso del cáncer escamoso anal que ha aumentado en las últimas décadas [26]. Algunos estudios han demostrado la eficacia del TARGA para el aclaramiento del VPH, tanto en cérvix como en ano, pero aún y así sigue siendo alta en los pacientes infectados por VIH [27].

La infección por VIH favorece al VPH a nivel molecular y celular durante las diferentes fases del ciclo del VPH: la penetración del VPH en la célula diana, la replicación del VPH, así como en pasar desapercibido por el sistema inmune.

En la fase inicial, la entrada del VPH a la capa basal del epitelio requiere de alguna disrupción o brecha. Probablemente la coinfección con VIH pueda conllevar disrupciones en el epitelio, favoreciendo así esta entrada [28]. Dos proteínas del VIH podrían jugar un importante rol en esta etapa: Tat y gp120. Tat es una proteína transactivadora que activa la señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos y e integrinas (MAPK) que a su vez pueden alterar las uniones endoteliales y epiteliales a través de la internalización aberrante de las proteínas TJ del epitelio (tight junctions). La gp120 del VIH es una proteína de la envoltura que se une a la galactosil ceramida de las células epiteliales e induce la elevación del calcio intracelular y activa la proteína quinasa C (PKC). PKC activa otras proteínas quinasas que finalmente lleva a la disrupción de las proteínas TJ epiteliales. Durante la replicación viral del VPH, la proteína Tat mejora significativamente la transcripción del VPH y, por tanto, la expresión de los oncogenes E del VPH y las proteínas de la cápside L en cultivos celulares [29]. Para escapar de la vigilancia inmunológica, el VPH puede inducir un cambio en la polarización

de las células T helper, de Th1 (inmunidad celular) a Th2 (inmunidad humoral) [30]. Lo hace regulando a la baja la expresión de moléculas de clase I del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y reduciendo la función de las células presentadoras de antígeno intraepiteliales, lo que puede causar una falta de polarización Th1 desde el comienzo de la infección por VPH. De manera similar, la progresión de la infección por VIH a SIDA se ha asociado con la polarización del perfil de citoquinas Th2 en la secreción cervicovaginal [31], lo que podría contribuir a la persistencia de la infección por VIH [32].

Desde un punto de vista clínico, el VIH también favorece a la infección del VPH. Ambos virus comparten una misma vía de infección, la transmisión sexual, así como factores de riesgo comunes: relaciones sexuales sin protección y múltiples parejas sexuales[33]. Además, el compromiso de la inmunidad por el VIH favorece cargas virales de VPH mayores que las personas no infectadas por VIH. Esto favorece a la infección y reinfección por múltiples tipos de VPH concomitantes, menor eliminación y aclaramiento del VPH y por tanto una infección persistente y crónica. La reactivación de la infección latente también es más frecuente en paciente VIH positivos[34].

Por esta razón, la tasa de incidencia y prevalencia del VPH es mayor entre los pacientes infectados por el VIH. Así encontramos prevalencias del 78% en poblaciones de HSH VIH +, de los cuales casi el 65% tenían infección por VPH de alto riesgo oncogénico, en comparación con HSH VIH – donde encontramos un 60% y un 45% respectivamente. También las infecciones por múltiples genotipos son más frecuentes en los HSH VIH+ (66% vs. 39%) [35].

En nuestra población, datos de la cohorte CARH.MEN (CAAn Ruti HIV+ Men) de 538 HSH y 195 HSM, podemos encontrar prevalencias en canal anal del 73% (84% HSH y 42% HSM) de los cuales el 68% era por múltiples tipos de VPH. El VPH 16 es el más frecuente (31% de HSH y 11% de HSM). En cuanto a las mujeres infectadas por el VIH de nuestra población, el 59% de ellas tiene presente el VPH en el canal anal y el 29% presenta coinfección múltiple [36].

2.2.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VPH

En la mayoría de los casos la infección por el VPH es asintomática, transitoria y puede pasar desapercibida, por lo que su diagnóstico puede resultar difícil a no ser que pensemos en ello y vayamos a buscarlo directamente. La infección por el VPH se puede diagnosticar por diferentes medios: medios directos como las técnicas moleculares (PCR) o indirectos como la citología o histología.

Existe innumerables pruebas directas para la detección del virus en muestras tomadas del paciente (del área anogenital, oral, ...), la mayoría se basan en reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) que amplifican la presencia de ARN mensajero de los oncogenes E6 y E7. Estas pruebas tienen una gran sensibilidad para detectar el virus, sobretodo en los casos que se han desarrollado ya lesiones premalignas. Esta técnica además nos da información sobre el genotipo o genotipos de VPH implicados en la infección.

Hay otros métodos indirectos que se basan en hallazgos de cambios morfológicos creados por el VPH en los epitelios infectados. La citología es el método más utilizado normalmente. Se trata de un raspado con un bastoncillo para la obtención de células del epitelio que queremos examinar (cérvix, ano, pene, ...), luego al examinar al microscopio se pueden detectar alteraciones morfológicas que son inducidas por la propia infección por el VPH a nivel celular. En función de los hallazgos de la citología se puede proceder a una visión directa con cámaras de gran aumento y alta resolución (colposcopia o anoscopia alta resolución) que permiten observar cambios macroscópicos en los epitelios examinados, también inducidos por el VPH [37].

Tabla 2. Enfermedades causadas por VPH. Adaptado de Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico [38]

Grupo clínico-patológico	Tipos virales	Lesión producida
Grupo cutáneo	1,4	Verrugas plantares
	2,26,28,28,38,49, 57, 60, 63, 65	Verrugas vulgares
	3, 10, 27	Verruga plana
	7	Condiloma de Butcher
	5 y 8*	Lesiones Maculares
Grupo de la epidermodisplasia verruciforme	9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 37, 46-50	
Grupo mucosotrópico	13, 32	Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck)
	6, 11	Condiloma acuminado, LIEBG, Papilomas laríngeo y conjuntival
	42-44, 53-55, 62, 66	Principalmente LIEBG
	16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	LIEBG, LIEAG, carcinoma escamoso invasor
	18, 39, 45, 59, 68	LIEBG, LIEAG, carcinoma escamoso y glandular

*Tipos virales asociados a epidermodisplasia verruciforme con progresión a carcinoma

LIEBG: Lesión intraepitelial de Bajo Grado

LIEAG: Lesión intraepitelial de Alto Grado

2.2.4 PATOLOGÍA RELACIONADA CON LA INFECCIÓN POR VPH

Como ya hemos ido introduciendo el virus del papiloma humano puede crear diferentes tipos de lesiones en los epitelios que infecta, y esto viene dado por el tipo de VPH infectado. Dentro de estos habrá genotipos que tienden a dar lesiones benignas y otros genotipos que puede desarrollar lesiones premalignas con la teórica progresión a cáncer posterior [38].

ANOGENITAL

Las verrugas genitales o condilomas y las lesiones intraepiteliales o displasias son los diagnósticos más frecuentes del área anogenital[39]. Ambas son causadas por los genotipos de VPH con tropismo por mucosas[40].

Los condilomas se tratan de la lesión benigna más frecuente causada por el VPH[41]. Se expresan en forma de verrugas que pueden aparecer en el área genital, anal o perineal. Si bien los genotipos causantes de esta enfermedad, el 6 y el 11, son de bajo riesgo oncogénico, la coinfección por otros tipos de VPH hace que se pueden aislar en lesiones neoplásicas[42].

El 28% de pacientes VIH-HSH presentan condilomas anales, así como el 15% de los VIH-HSM en nuestra población [43]. Tener condilomas anales está asociado a un mayor riesgo de tener prevalencia de citología anormales (83% vs. 32% de los que no tienen condilomas) y de tener displasias de alto grado en el canal anal (9% vs. 3%) [43].

Una patología menos frecuente que se expresa como condilomas gigantes es el Tumor de Bushcke-Lowenstein. Se trata de un tumor histológicamente bien diferenciado, pero que debido a su elevado potencial de destrucción local puede

mostrar un comportamiento maligno, sin propensión a metástasis[44]. Tiene un alto índice de recurrencia local y ocasionalmente puede malignizar a carcinoma escamoso.

En ocasiones, a la exploración, podemos encontrar lesiones hiper e hipopigmentadas en la región perineal y perianal. Se tratan de lesiones también relacionadas con el VPH, esta entidad se denomina Enfermedad de Bowen[45]. Normalmente esta patología afecta a piel y mucosas y se relaciona con la exposición solar, ocasionalmente puede afectar a la zona anogenital. Se trata de lesiones preneoplásicas provocadas habitualmente por los VPH 6, 11, 16 y 18 y pueden evolucionar a carcinoma escamoso (en este caso se relaciona más a VPH 16 y 18), el riesgo es mayor en pacientes infectados por VIH[46].

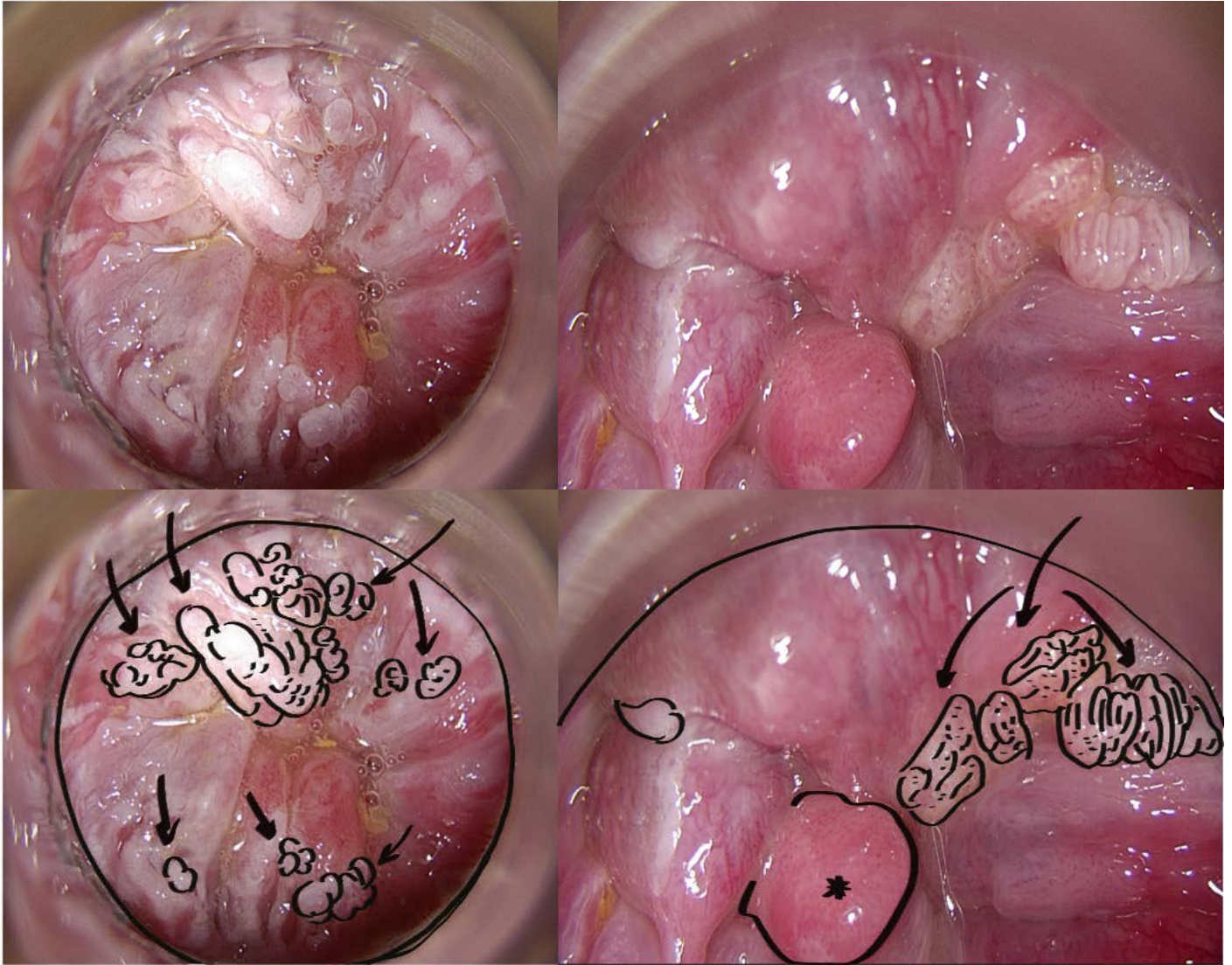


Imagen 2. Condilomas anales (flechas). No confundir con papila hipertrófica en la derecha (asterisco). Fotografía y dibujo de J. Corral.



Imagen 3. Condiloma gigante de Buschke-Lowenstein. Fotografía de J. Corral



Imagen 4. Enfermedad de Bowen. Fotografía por J. Corral

ORL

Las lesiones provocadas por el VPH en cabeza y cuello están prácticamente centradas en la orofaringe. En más del 90% de los carcinomas escamoso de la cavidad oral (paladar, lengua, amígdalas) se ha conseguido hallar el VPH[47], [48]. Así como en el canal anal, se ha observado un aumento en la incidencia de los carcinomas escamosos de la orofaringe en las últimas décadas, que afecta más notablemente a hombres entre 40 y 55 años sin factores de riesgo como tabaco o alcohol (muy frecuentemente hallados en otros tumores de cabeza y cuello) [49]. La asociación al virus del papiloma humano se trata de un factor de buen pronóstico debido a la mayor sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia. Aproximadamente el 60% de los casos son positivos para VPH 16[49].

A pesar de que se conoce bien la relación del VPH con estos cánceres de la orofaringe aún hay algunos puntos sobre la infección no bien descritos, como la historia natural de la infección por VPH. En la región anogenital se describen lesiones premalignas y una cronología bien definida hasta derivar en carcinoma escamoso, no así en la orofaringe. A pesar de que, si se pueden identificar algunas lesiones benignas y premalignas como condilomas, hiperplasias epiteliales focales, eritroplasias, leucoplasias, ... No está bien descrita la historia natural hasta cáncer, lo que hace más difícil su tratamiento y su prevención.

2.2.5 VACUNACIÓN POR EL VPH

Existen diferentes vacunas para el VPH que hace años ya que se utilizan: bivalente (VPH 16 y 18), tetravalente (6, 11, 16 y 18, que añade protección para

condilomas) y más recientemente la nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), la más ampliamente utilizada[50].

Se fabrica sintéticamente a partir de la proteína L1 del VPH. Produce inmunogenicidad al producir anticuerpos contra los 9 tipos de VPH provocando una fuerte respuesta del sistema inmune humoral para proteger contra las enfermedades y lesiones displásicas causadas por el VPH. Los títulos de anticuerpos producidos por la vacuna nonavalente son de 10 a 100 veces mayores que los producidos por una infección natural [51].

En cuanto a la vacunación del VPH se pueden diferenciar dos frentes: uno profiláctico y otro terapéutico.

A nivel profiláctico, se administra a la población general entre los 9 y 14 años, pudiéndose extender hasta los 17 años. Existen diferentes políticas de vacunación en función de los diferentes países. En Australia, por ejemplo, se vacunan desde hace años a ambos sexos en ese rango de edad y se ha observado un descenso marcado de la infección por VPH y condilomas genitales[52], [53]. En nuestro país, sin embargo, se vacunan solamente a niñas en la preadolescencia dentro del cuadro vacunal habitual[54]. Esta última es una estrategia que se justifica por la inmunidad pasiva generada en el género masculino al no poder ser infectados por las mujeres inmunizadas previamente. En este cuadro de inmunización son omitidos todos aquellos hombres que tienen sexo con hombres y que no pueden beneficiarse de dicha inmunidad pasiva, así en nuestro país este colectivo es otro de los grupos que tienen indicada y subvencionada la vacunación hasta los 26 años. Otros grupos son: poblaciones que se dedican al trabajo sexual, mujeres diagnosticadas de displasia cervical de alto grado o carcinoma cervical hasta un año después de la intervención, mujeres y hombres diagnosticados de VIH hasta los 26 años y personas que han sufrido abuso sexual, también hasta los 26 años[54].

A nivel terapéutico, las vacunas contra el VPH están en desarrollo. Se realizan con péptidos de las oncoproteína E6 y E7 del VPH 16 y tratan de impulsar una respuesta de los linfocitos T mayor para conseguir un control de un tumor ya existente. En Holanda, se administró una vacuna terapéutica a 20 mujeres VIH negativas con displasia vulvar de alto grado[55]. A los 12 meses, en el 79% de las mujeres se observó una regresión de la lesión, y en un 47% de ellas con respuesta completa. Un estudio retrospectivo sueco, con un gran número de pacientes HSH, demostró después de recibir la vacuna tuvieron menos diagnósticos de displasia anal de alto grado. Otro estudio de 2011[56], de vacuna versus placebo, demostraron que en el grupo vacuno se describían menos displasias anales (13 vs. 17,5 por 100 personas/año), además de tener menor riesgo de infección persistente por VPH en el grupo vacuna. La terapia con vacunas puede beneficiar a los pacientes VIH reduciendo el riesgo de displasia y cáncer anal[57], además de la necesidad de tratamientos repetitivos e incómodos para el paciente, que pueden ser mutilantes si son necesarios procedimientos excisionales[33].

2.3 DISPLASIA Y CANCER ANAL

2.3.1 DISPLASIA ANAL

La infección por HIV también favorece las lesiones displásicas asociadas al VPH. La displasia anal se trata de lesiones premalignas provocadas por una infección crónica por serotipos de VPH de alto riesgo oncogénico. La historia natural del cáncer escamoso anal no está bien establecida. El rol del VPH está mejor descrito en el cáncer de cuello uterino (cérvix), ya en la década de los 80 se describió esta relación [58]. Por eso se asimila mucha de la información recogida por los ginecólogos en la zona del cervix a la

región anal y perianal, pues ambas comparten una histología similar con una zona de transición de un epitelio simple glandular a uno escamoso estratificado.

Así, basado en el cérvix se ha descrito un modelo evolutivo que explica la historia natural desde la infección a la aparición del cáncer (imagen 6). Inicialmente se desarrolla una infección por el VPH, se trata de la primoinfección, de la llegada del VPH a la mucosa anal, en esta primera fase no se objetivan lesiones. Si la infección persiste, se pueden empezar a desarrollar lesiones, ahora si objetivables, las denominadas displasias que se pueden clasificar en bajo y alto grado. Posteriormente, si la infección continúa persistiendo, las lesiones pueden evolucionar a carcinoma in situ y así en carcinoma invasor.

La terminología recomendada para la clasificación de las lesiones escamosas del canal anal tiene dos niveles: LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) y HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), que pueden seguir clasificándose en neoplasia intraepithelial anal (AIN) de grado 1,2 o 3. Así, AIN 1 corresponde a LSIL y AIN 2 y 3 corresponde a HSIL[59]. Las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) están mayoritariamente localizadas en la zona de transición, donde se encuentran el epitelio columnar rectal y el epitelio escamoso anal.

A nivel citológico, se utiliza la clasificación de Bethesda (que se comparte para cérvix y ano)[60]. En función de la severidad de los cambios citológicos de las células estudiadas se puede clasificar en: ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), LSIL (low-grade SIL), ASC-H (atypical squamous cells suggestive of high-grade SIL), y HSIL (high-grade SIL).

A nivel histológico, se utilizan los tres grados descritos previamente de neoplasia intraepithelial anal (AIN 1, AIN 2 y AIN 3)[61]. Una biopsia es diagnosticada de HSIL o AIN 2 o 3 se realiza cuando la presencia de células basales anormales (células con núcleos prominentes) afecta a más del 50% del espesor del epitelio. Por el contrario, LSIL o AIN

1 se diagnostica cuando estas células anormales ocupan un 20-25% del epitelio. Si dichas células ocupan el espesor completo del epitelio se denomina carcinoma in situ y si, invaden la capa basal, carcinoma invasor[62].

El uso de p16 como biomarcador juntamente con la tinción hematoxilina-eosina tiene importancia, se ha estudiado ampliamente en la histología cervical. La presencia de p16 al observar al microscopio nos puede identificar una displasia de alta grado. El 99% de los CIN3 son positivos para p16, en contraposición a menos del 5% de las biopsias negativas para lesión intraepitelial [63]. La presencia de p16, por tanto, nos ayuda a identificar una displasia de alto grado. De todas formas, la positividad para p16 no excluye CIN1, ya que al menos un 30% de los CIN 1 pueden ser positivos para p16 [59].

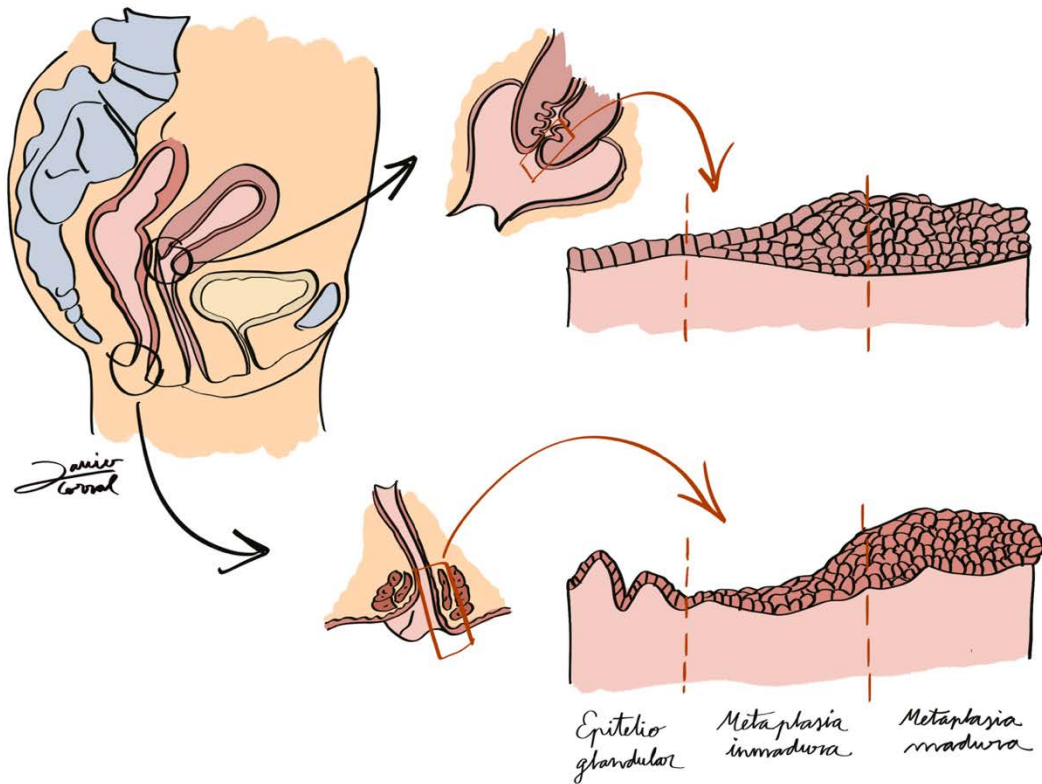


Imagen 5. Similitud histológica entre el cérvix y ano (en ambos existe una zona de transición de un epitelio simple glandular a uno escamoso estratificado)

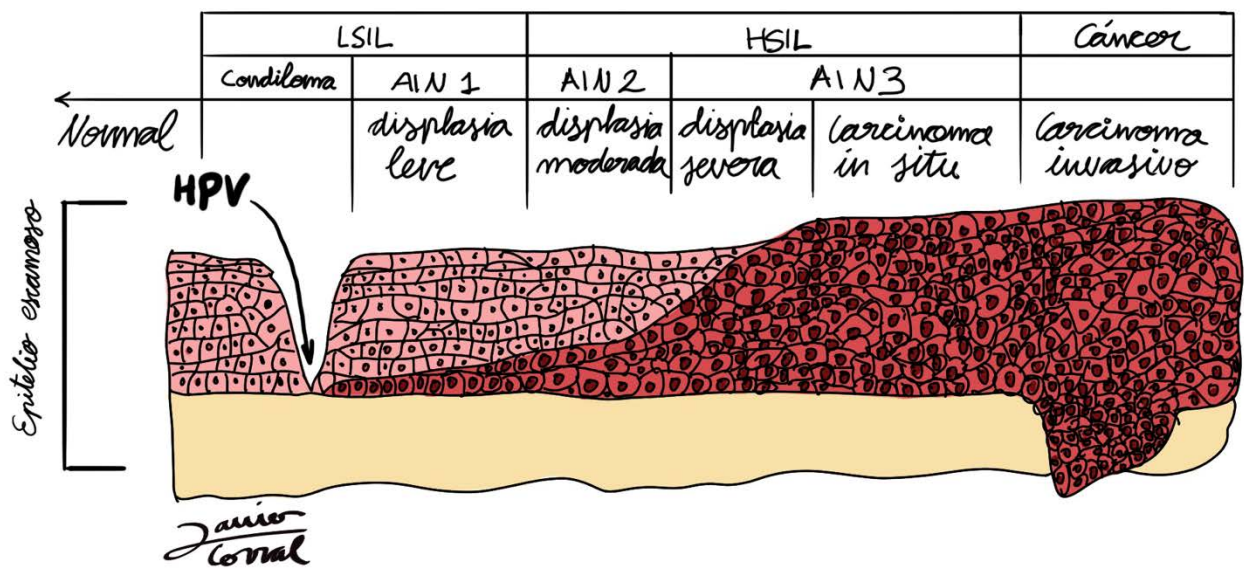


Imagen 6. Evolución de la infección del VPH en el epitelio anal.

2.3.1.1 DIAGNÓSTICO

TACTO RECTAL

La examinación del canal anal y recto bajo mediante un tacto rectal nos puede poner de manifiesto anormalidades mediante la palpación. Es una técnica sencilla y desde luego barata, muy recomendable para la práctica diaria, y por tanto que se debería realizar a todos los pacientes con un riesgo incrementado de padecer cáncer colorrectal y de canal anal[64]. Podemos detectar canceres, lesiones precancerosas, antes de que puedan crecer y ser sintomáticas.

Si bien es cierto, las lesiones displásicas pueden pasar desapercibidas al tacto rectal, éste tiene una gran importancia en el diagnóstico temprano de lesiones tumorales pequeñas en un estadio temprano e inicial, cuando el tratamiento es más efectivo[65]. El tacto rectal depende de la habilidad del clínico para reconocer cambios y diferencias entre posibles hallazgos benignos o malignos.

El tacto rectal es considerado esencial para la práctica diaria pero no es suficiente como única actitud para el cribado del cáncer anal[66]. Por tanto, tiene que ser utilizado conjuntamente con una inspección de la zona perianal y una anoscopia para mayor efectividad[67].

CITOLOGÍA ANAL

La citología anal, como ya hemos explicado previamente, se trata de la introducción de un pequeño bastoncillo por el canal anal para recoger células del epitelio del canal. El cepillo debe introducirse hasta el recto e ir retirándolo hasta sacarlo

completamente. Así, se recogen células rectales, de la zona de transición escamocolumnar y anales.

Se introdujo en la década de los 90 para el cribado de lesiones premalignas y de displasia anal[68]. La técnica descrita es análoga a la citología cervical. La sensibilidad y especificidad se ha demostrado ser similares a la citología cervical, entre un 69-93% y un 32-59%, respectivamente según la literatura[66]. La sensibilidad se ve reducida en aquellos grupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer anal. Los falsos negativos pueden llegar a ser del 23% en HSH VIH negativos, hasta un 45% en HSH VIH positivos[69]. Estos datos sugieren que la citología anal no debería ser utilizada nunca como técnica una para el cribado del cáncer anal y debe ser siempre utilizada con una anoscopia de alta resolución.



Imagen 7. Cepillo para citología y medio líquido de fijación. Fotografía Dr. Corral

ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN

Si la citología anal realizada es anormal (ASCUS, LSIL, HSIL, ASC-H) es necesario la realización de una Anoscopia de Alta Resolución (HRA, high resolution anoscopy). Mediante esta técnica se pueden diagnosticar, bajo visión directa, lesiones del canal anal, permitiendo a la vez biopsiarlas directamente. Además de ser una prueba diagnóstica, se trata también de una prueba que permite el tratamiento de las lesiones.

La prueba no requiere ninguna preparación previa por parte del paciente. Previo a iniciar la técnica, se coloca al paciente en posición lateral izquierda y se debe introducir una gasa empapada en ácido acético al 5% y dejarla durante 2 minutos. Tras este tiempo de espera se introduce un anoscopio y se procede a visualizar con un colposcopio de aumento la región anal y perianal. Durante la prueba es importante identificar inicialmente el epitelio columnar rectal, que no tiñe con ácido acético. Se retira progresivamente el anoscopio hasta identificar la zona de transición, que es perceptible mediante un cambio de color (figura*). En esta zona tenemos que explorar minuciosamente e intentar identificar patrones anormales de la mucosa del canal anal que nos puedan sugerir infección por virus de papiloma humano que debemos biopsiar, el ácido acético nos ayudará tiñendo de blanco intenso las zonas patológicas. Si se presentan dudas con la tinción de ácido acético, siempre nos podemos ayudar de la tinción con Lugol, que nos teñirá las zonas de epitelio sano dejando sin teñir las lesiones patológicas a biopsiar. Progresivamente el anoscopio se retira hasta observar la zona perianal y piel, donde también se pueden observar lesiones relacionadas con VPH.

Una HRA completa y satisfactoria es aquella en la que se consigue ver por completo el ano, incluyendo: la unión escamo-columnar en el borde del recto distal, la zona de transición, canal anal distal, margen anal y periano [70].

Durante la prueba se pueden diferenciar diferentes características del epitelio explorado que nos permiten identificar patrones (tabla 3). En la siguiente tabla se describen algunas de estas características identificables en la HRA.

En caso de identificar alguno de estos patrones se realiza una biopsia de la lesión. Se pueden utilizar diferentes herramientas para la toma, desde pinzas utilizadas habitualmente por los ginecólogos en el cérvix, que pueden ser más molestas y precisan de aplicación de anestesia local previa, o micropinzas utilizadas por los endoscopistas que toman biopsias más reducidas, suficientes para el diagnóstico, mucho mejor tolerado para el paciente y sin necesidad de aplicar anestesia local.

Imagen 8. Anatomía del canal anal. Dibujo por Dr. Corral

* EAE. Esfínter anal externo

**EAI. Esfínter anal interno

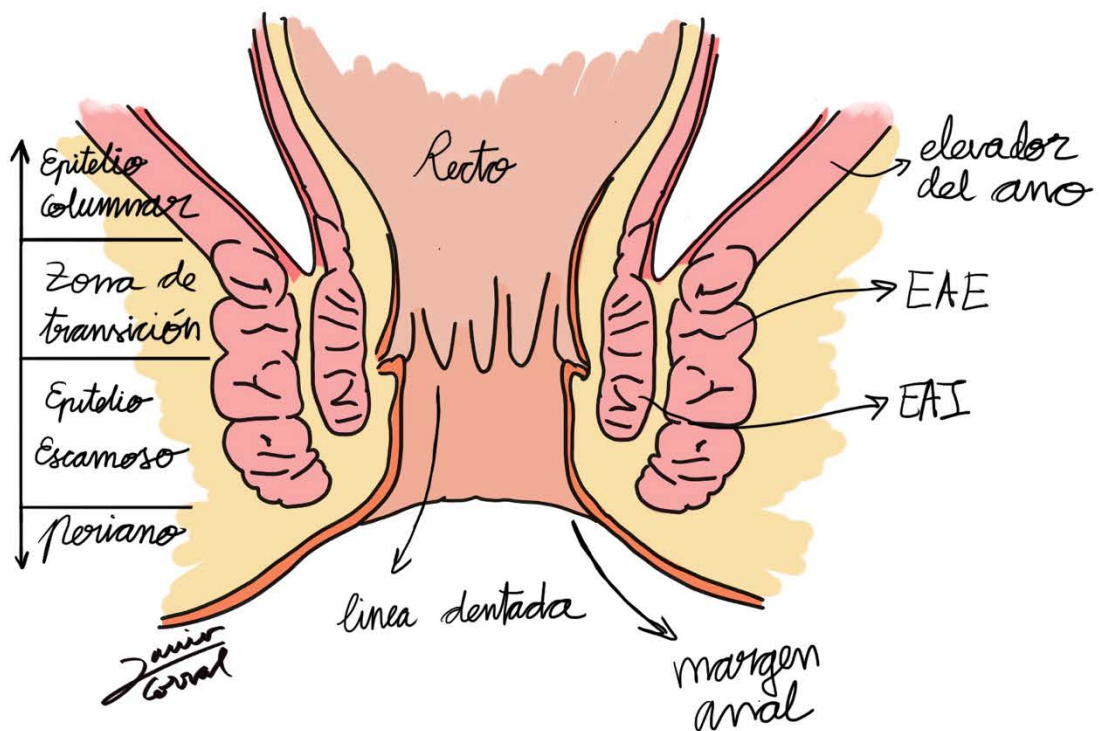




Imagen 9. Exploración con anoscopia de alta resolución. Fotografía Dr. Corral.



Imagen 10. Anoscopio de plástico desechable utilizado para la exploración. Fotografía Dr. Corral

Tabla 3. Clasificación de patrones que se pueden identificar durante una anoscopia.

Adaptado de la guía IANS de 2016 [70]

Categoría	Característica	Descripción
Contorno	Plano	No elevado o mínimo engrosamiento, puede ser irregular o desigual
	Sobreelevado	Exofítico, verrugoso, engrosado, habitualmente asociado con cambios papilares
Patrones superficiales	Liso	Liso, sin textura
	Granular	Irregular, gruesa, arenosa
	Papilar	Digitaciones, habitualmente con vasos verrugoso
	Micropapilar	Digitaciones más aplanadas, puede haber pequeños vasos capilares presentes
Vascularidad	Punteado	Capilares dilatados que crean un patrón punteado, puede ser fino o grueso
	Mosaicismo	Patrón de baldosas de vasos conectados, uniformes o desiguales, finos o gruesos y engrosados
	Vasos verrugosos	Vasos capilares en bucle a menudo dentro de papilas o lesiones verrugosas
Márgenes	Definido	Bordes bien delimitados, puede tener márgenes internos
	Regular/geométrico	Simétrico, recto o contorno suave
	Indefinido	Bordes no claros
Lugol	Negativo	No tiñe, amarillo
	Parcial	Tinción variable, amarillo-marronoso
	Completo	Tiñe de marrón uniformemente

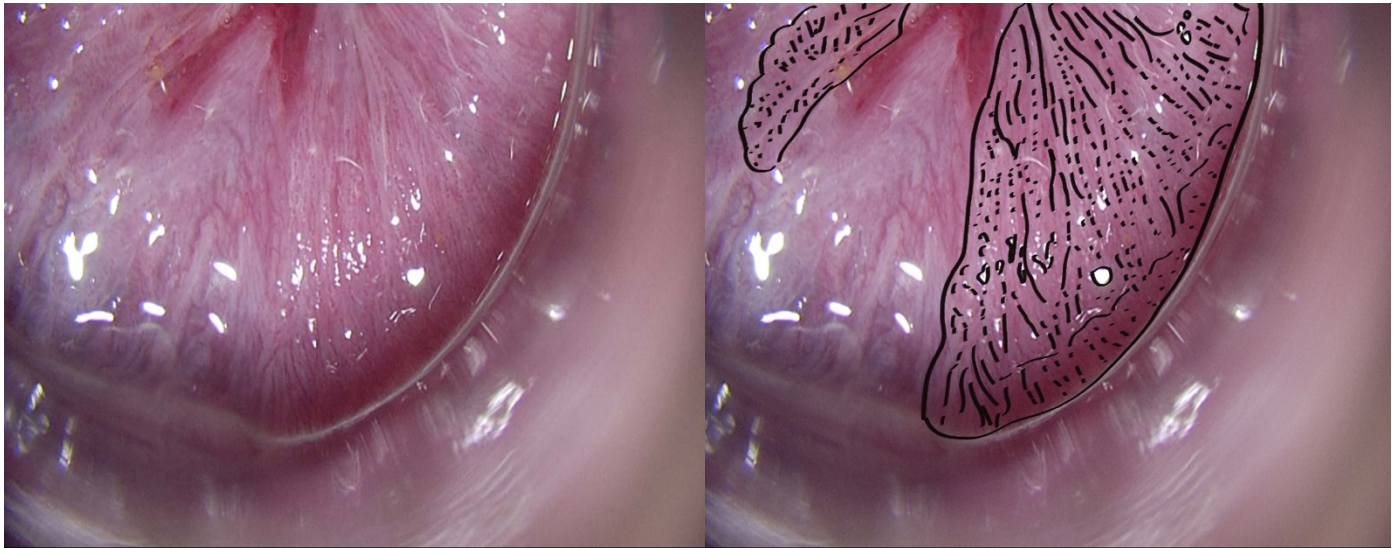


Imagen 11. Lesión AIN I plana con piqueteado fino y bordes indefenidos. Fotografía y dibujo por J. Corral

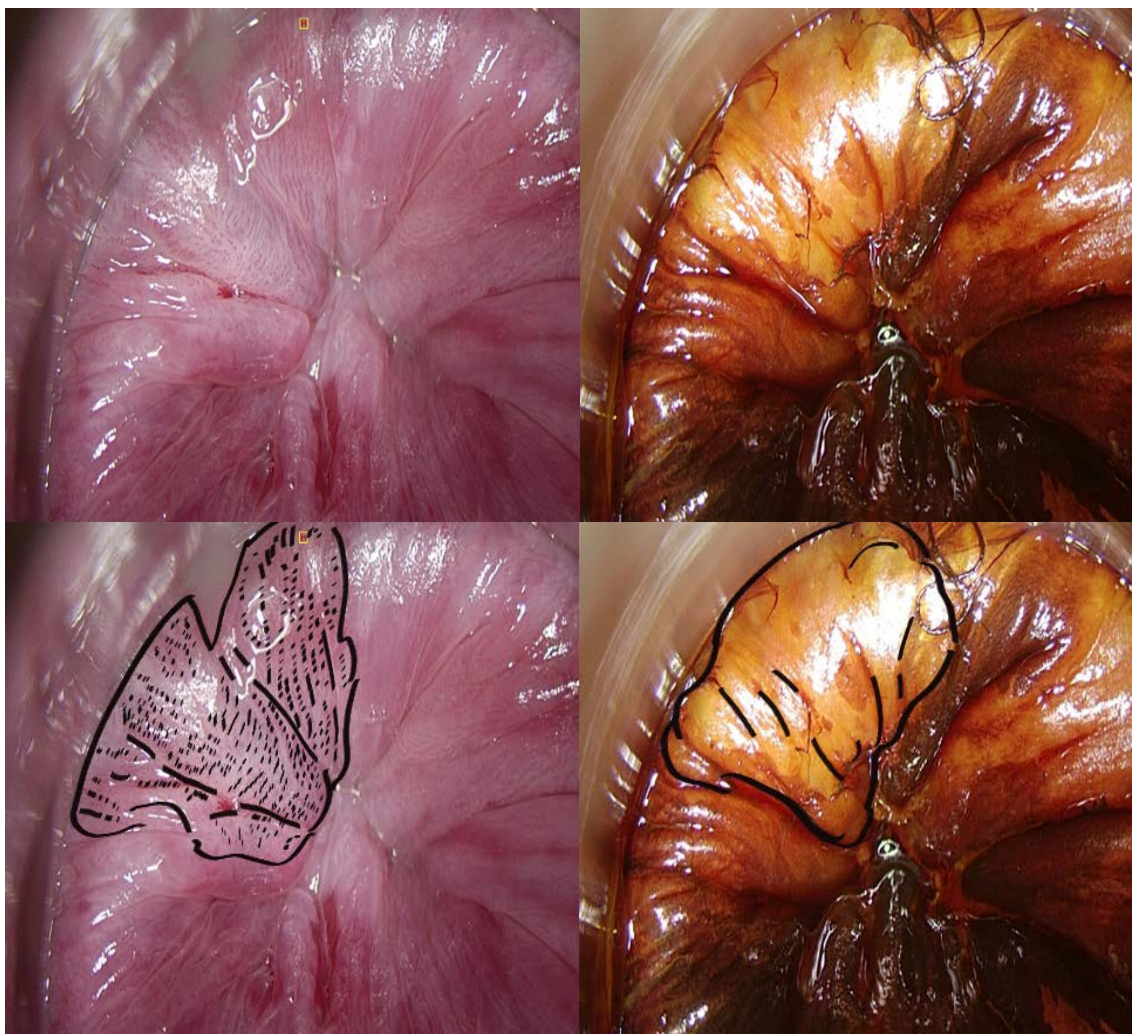


Imagen 12. Lesión AIN II plana con mosaico y bordes indefenidos, lugol negativa. Observar [62] cómo tras la aplicación de lugol se pierden los patrones a característicos. Fotografías y dibujos por J. Corral

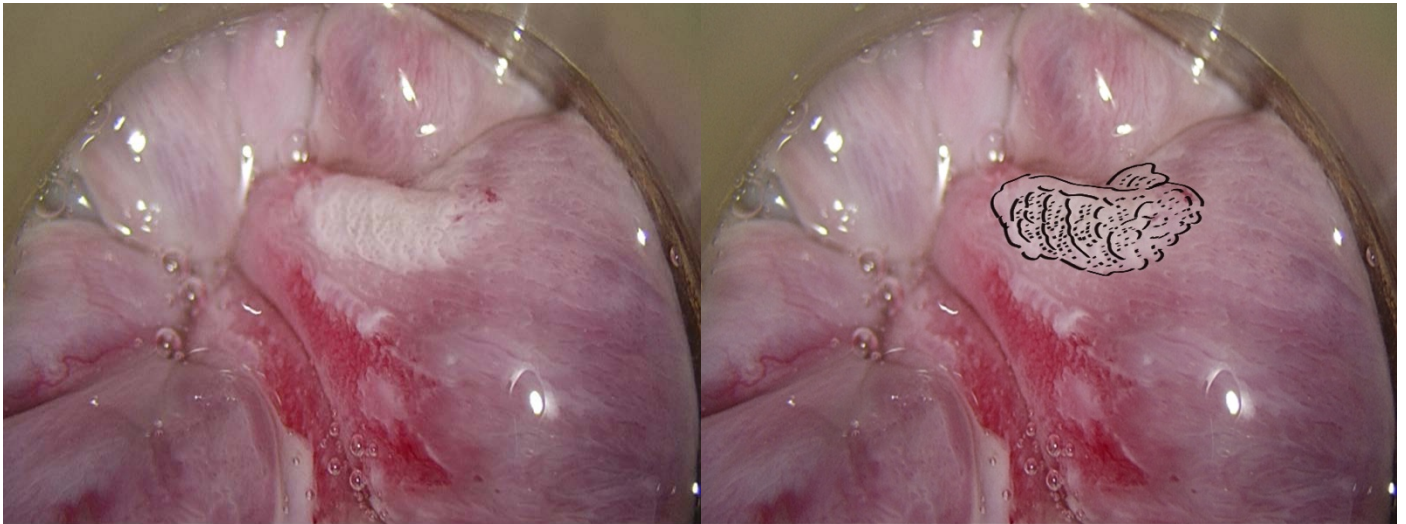


Imagen 13. Lesión AIN II ligeramente sobreelevada, geométrica y bien definida con piqueteado. Fotografía y dibujo por J. Corral

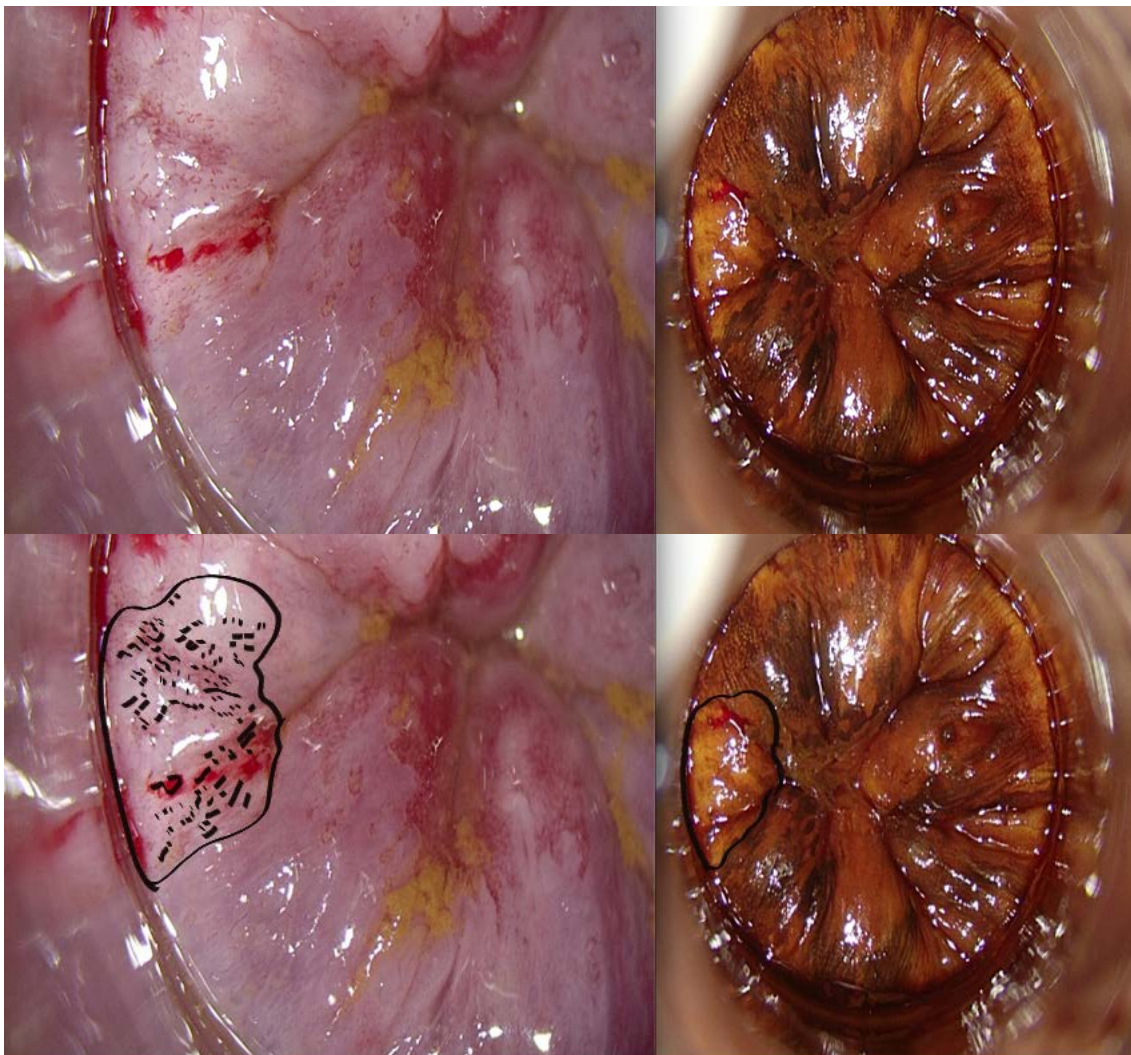


Imagen 14. Lesión AIN II plana, difusa con mosaicismo, lugol negativa. Fotografías y dibujos por J. Corral

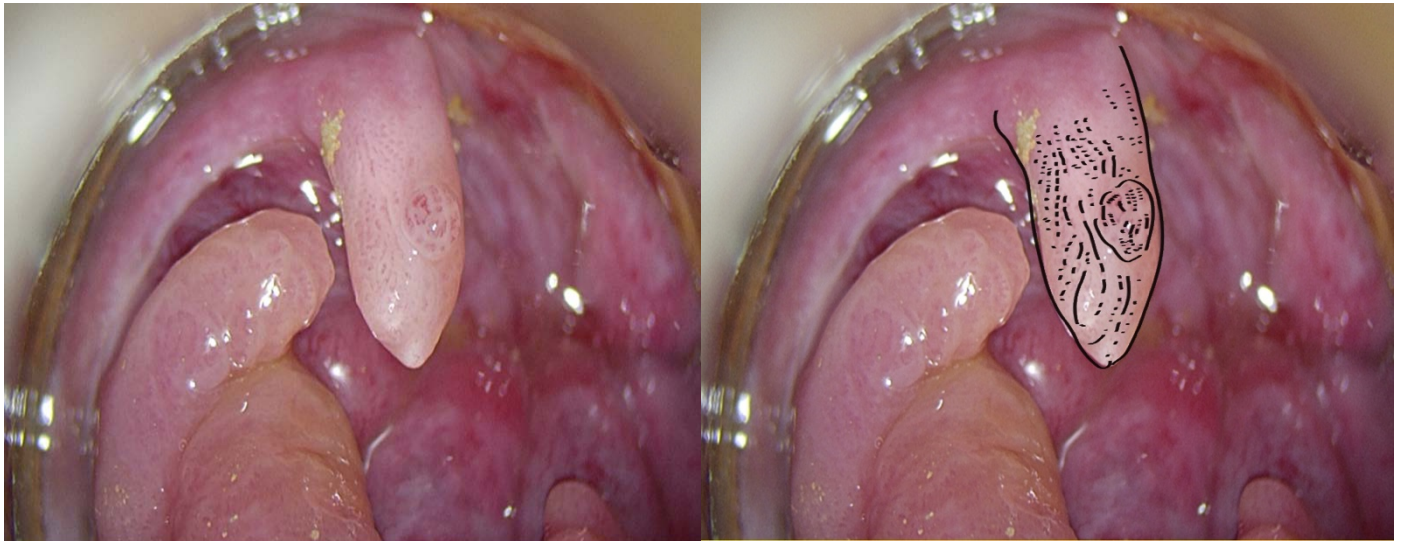


Imagen 15. Lesión AIN I sobre papila hipertrófica, con mosaicismo, y zonas sobreelevada con vasos tortuosos. Fotografía y dibujo por J. Corral

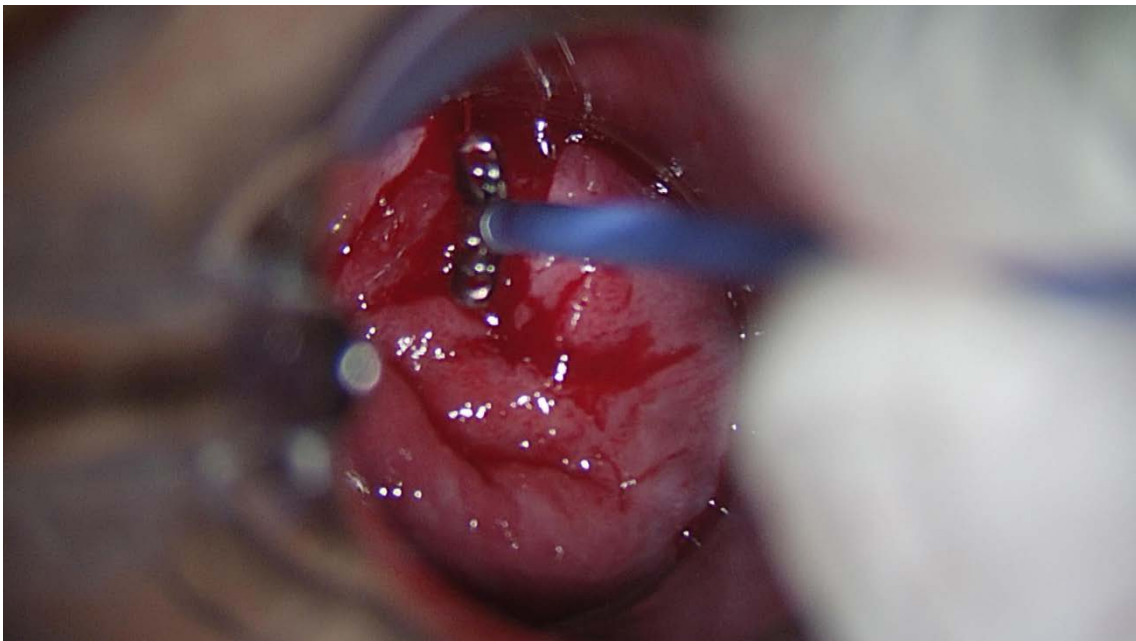


Imagen 16. Toma de biopsia con micropinza endoscópica. Fotografía por J. Corral

2.3.1.2 TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA ANAL

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como se ha comentado anteriormente existe una evolución natural de la displasia anal a carcinoma escamoso anal[62]. Pero realmente se desconoce cuántos de los pacientes con displasia anal de alto grado acabarán desarrollando un carcinoma invasor. Por lo que existe controversia si el tratamiento de la displasia anal de alta grado es beneficioso[71].

En un estudio reciente de 2018 de Lee [72] que incluye 2074 pacientes con displasia de alto grado en seguimiento, se diagnosticaron 171 pacientes de carcinoma anal (8,2%) con una media de progresión de 2,7 años. La tasa de progresión a los 5 años de una displasia anal de alto grado fue de 9,5%, o lo que es lo mismo de 1,9% anual. Otro estudio publicado en 2019, de Arens [73], 33 pacientes desarrollaron cáncer anal de 592 diagnosticados de displasia anal de alto grado (5,5%). Describieron una incidencia acumulada de 1,2% a los 12 meses, 2,6% a los 24 meses, 3,7% a los 36 meses y 5,7% a los 60 meses. Por tanto, vemos como no todos los pacientes con displasia de alto grado acabarán siendo diagnosticados de carcinoma escamoso de ano, algunos de ellos pueden involucionar y regresión de la displasia. De hecho, en 2006 Watson [74] publicó un estudio donde siguió por 8 años a 72 pacientes con displasia de alto grado y diagnosticó a 8 pacientes con cáncer anal (11%). También en este mismo estudio observó cómo en 25 pacientes hubo una regresión de la displasia de alto grado (35%).

En 2020, publicamos nuestra experiencia en una cohorte de 3111 pacientes con VIH [71]. A todos nuestros pacientes les propusimos formar parte de un programa de

screening y tratamiento para displasia anal, 1691 pacientes aceptaron formar parte del programa. Durante el seguimiento (4,7 años de media) se diagnosticaron 10 pacientes de carcinoma escamoso anal, 2 dentro del grupo que participaron en el screening [75](ambos eran HSH) y los otros 8 pacientes no formaron parte del programa (4HSH, 2 HSM y 2 mujeres). La incidencia fue de 21,9 cada 100.000hab/año y de 107 cada 100.000 habitantes/año, respectivamente.

Con estos resultados parecería obvio que un programa de cribado y tratamiento de displasia anal es necesario dada su efectividad disminuyendo la incidencia de cáncer anal en pacientes con displasia de alto grado. Aún y así pocas guías internacionales recomiendan establecer un cribado para despistaje de cáncer anal en pacientes con riesgo incrementado[76]. Si bien es cierto, los estudios realizados son retrospectivos y hay falta en la literatura de estudios prospectivos aleatorizados. En este sentido, hay estudios en marcha como el ANCHOR, con varias ramas de tratamiento y no tratamiento, que proporcionará resultados con mayor evidencia científica que podrán justificar el tratamiento de la displasia anal de alto grado y que puedan pasar a formar parte de los servicios otorgados en las unidades de VIH.

TIPOS DE TRATAMIENTO Y RECIDIVA

Para el tratamiento de la displasia anal se han descrito diferentes técnicas, las podemos dividir en tratamientos ablativos y tópicos. Entre los primeros algunos ejemplos son: la electrocoagulación, los infrarrojos, la radiofrecuencia, la terapia fotodinámica y la crioterapia[77], [78]. En cuanto a los tratamientos tópicos podemos encontrar: el cidofovir, el 5-florouracilo, el imiquimod y el ácido tricoloracético[61], [79].

Cada grupo de tratamiento tiene sus ventajas y desventajas. Las terapias ablativas son tratamientos dirigidos que se pueden aplicar directamente mediante una anoscopia de alta resolución, implica por tanto el manejo por un técnico (normalmente un médico), con bastante buena tolerancia por parte del paciente. Son tratamientos más cortos y con baja morbilidad, los efectos secundarios graves son raros. Si bien es cierto, suelen ser terapias más caras y con mala respuesta a lesiones extensas con tasas de recurrencias altas.

Los tratamientos tópicos tienen la ventaja que pueden ser aplicados por el propio paciente, representando una mayor comodidad para. No requieren, por tanto, de personal cualificado y entrenado, así se pueden reducir costes y son más baratos. Presentan también baja morbilidad, aunque los efectos secundarios son frecuentes y poco graves (dolor e irritación local) afectan a la calidad de vida de los pacientes. Las terapias pueden durar semanas o meses y dependen de la correcta aplicación por parte del paciente. Las tasas de recurrencias de los tratamientos tópicos también son altas. Finalmente, son una opción para considerar en caso de lesiones extensas y difusas.

En nuestro centro tenemos amplia experiencia en el tratamiento de las displasias anales con terapia de infrarrojos (IFR). Una técnica que fue aplicada por primera vez en lesiones anales durante la época de los 90. Consiste en una aplicación directa sobre el tejido displásico de un pulso de luz de baja frecuencia de 1,5 segundos que origina una quemadura de 1,5 milímetros de profundidad. Previo al tratamiento con IFR se realiza una infiltración con anestesia local para la mejor tolerancia del paciente. Los efectos adversos más habituales son dolor y proctorragia. En los diferentes estudios publicados sobre el tratamiento de IFR se describen tasas de recurrencias entre un 13 y un 38% [8], [77], [80]–[84].

Otras técnicas ablativas como la electrocoagulación pueden ser también una buena opción. Un estudio de Pineda en 2008 [85] presentó una serie de 197 pacientes tratados por displasia de alto grado, el 57% de ellos presentó una recidiva después de

un seguimiento medio de 19 meses. El 18,7% (46 pacientes) precisaron retratamientos, a pesar de ello 3 pacientes progresaron a cáncer anal. Pocas complicaciones fueron descritas, tan solo en 4% de los pacientes, y fueron en su mayoría leves (sangrado, dolor y fisuras). Otro estudio en 2012 con 232 pacientes HSH (132 VIH y 100 VIH negativos) demostró curación de las lesiones de displasia de alto grado en un 75-85%, con recidiva del 6% y del 53% respectivamente [86]. Otro artículo más reciente de 2020 [87], que incluye 330 personas que conviven con VIH tratadas por displasia de alto grado con electrocoagulación entre 2009 y 2016, se vio un 60% de recidiva a los 12,2 meses de media (45% de las cuales fue en el mismo sitio del tratamiento). Identificaron varios factores de riesgo para la recidiva como el tabaco, lesiones múltiples e infección persistente por VPH 16/18.

La recidiva, en mayor o menor medida, está prácticamente siempre presente en todas las diferentes técnicas utilizadas para el tratamiento de la displasia anal. Se ha de considerar que una gran parte de los pacientes pueden presentar lesiones multifocales y/o extensas por lo que el seguimiento postratamiento es obligatorio, incluso repitiendo en varias ocasiones si es necesario. Además, es difícil de poder diferenciar entre lo que es realmente una recidiva de la lesión tratada o se trata de una lesión nueva provocada por la persistencia de la infección crónica por el VPH.

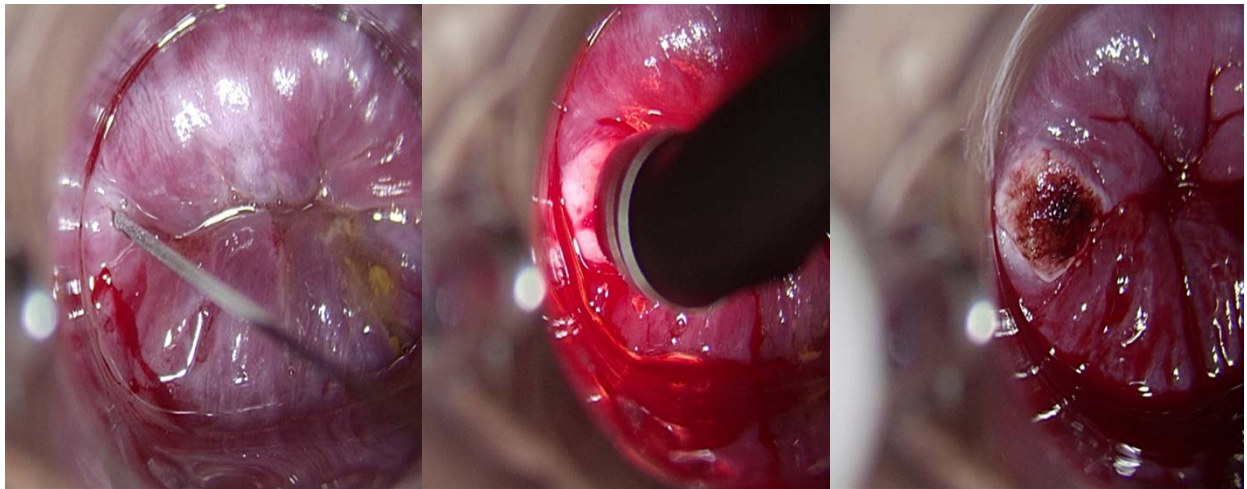


Imagen 17. Tratamiento con IFR: infiltración con anestesia, aplicación de IFR y quemadura posterior. Fotografías por J. Corral



Imagen 18. Pistola de infrarrojos utilizada para el tratamiento ablativo. Fotografía por Dr. Corral.

2.3.2 CANCER ANAL

El cáncer anal representa alrededor del 2% de los tumores digestivos y tiene una incidencia baja en la población general, en torno a 1 caso por 100.000 habitantes/año en nuestro país. En grupos de riesgo como los HSH VIH negativos esta incidencia aumenta hasta los 35 casos por 100.000 habitantes/año. Pero en el caso de la población VIH positivo, no solo los HSH tienen mayor incidencia de cáncer anal (131.000 casos por 100.000 habitantes/año), también los HSM y las mujeres tienen esa incidencia aumentada (46 y 30 casos por 100.000 habitantes/año, respectivamente).[88]

Su relación con el virus del papiloma humano está bien descrita, como en el caso del cáncer cervical. De hecho, se ha hallado el VPH en más de un 90% de los cánceres anales. Por tanto, la alta prevalencia de infección por el VPH, como ya hemos visto, los hace una población especialmente vulnerable a este tipo de cáncer. Los factores de riesgo descritos para desarrollar cáncer son el sexo anal receptivo, tabaquismo, relaciones sexuales entre varones [89] y género femenino [90]. Bajas cifras de CD4 [91] e infecciones por múltiples tipos de VPH [92] también pueden comportar una mayor tendencia a la progresión.

Una vez desarrollado un cáncer de ano el diagnóstico y tratamiento difieren mucho de la displasia anal, también el pronóstico de los pacientes. Es por esa razón que es importante desarrollar programas de cribado en estas poblaciones que nos ayuden a detectar a tiempo y poder realizar un tratamiento precoz para evitar el desarrollo de neoplasias[93].

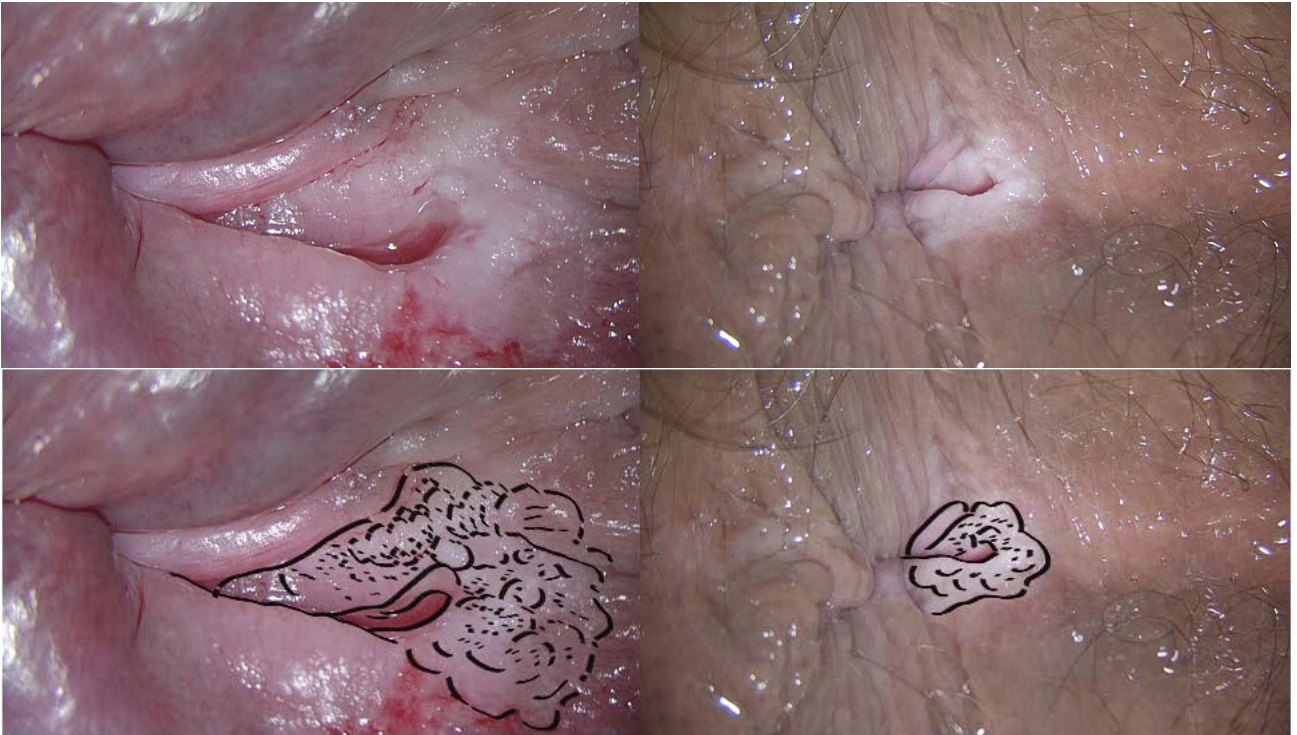


Imagen 19. Aspecto de un carcinoma escamoso que se presenta como una fisura perianal a la exploración. Fotografía por J. Corral.

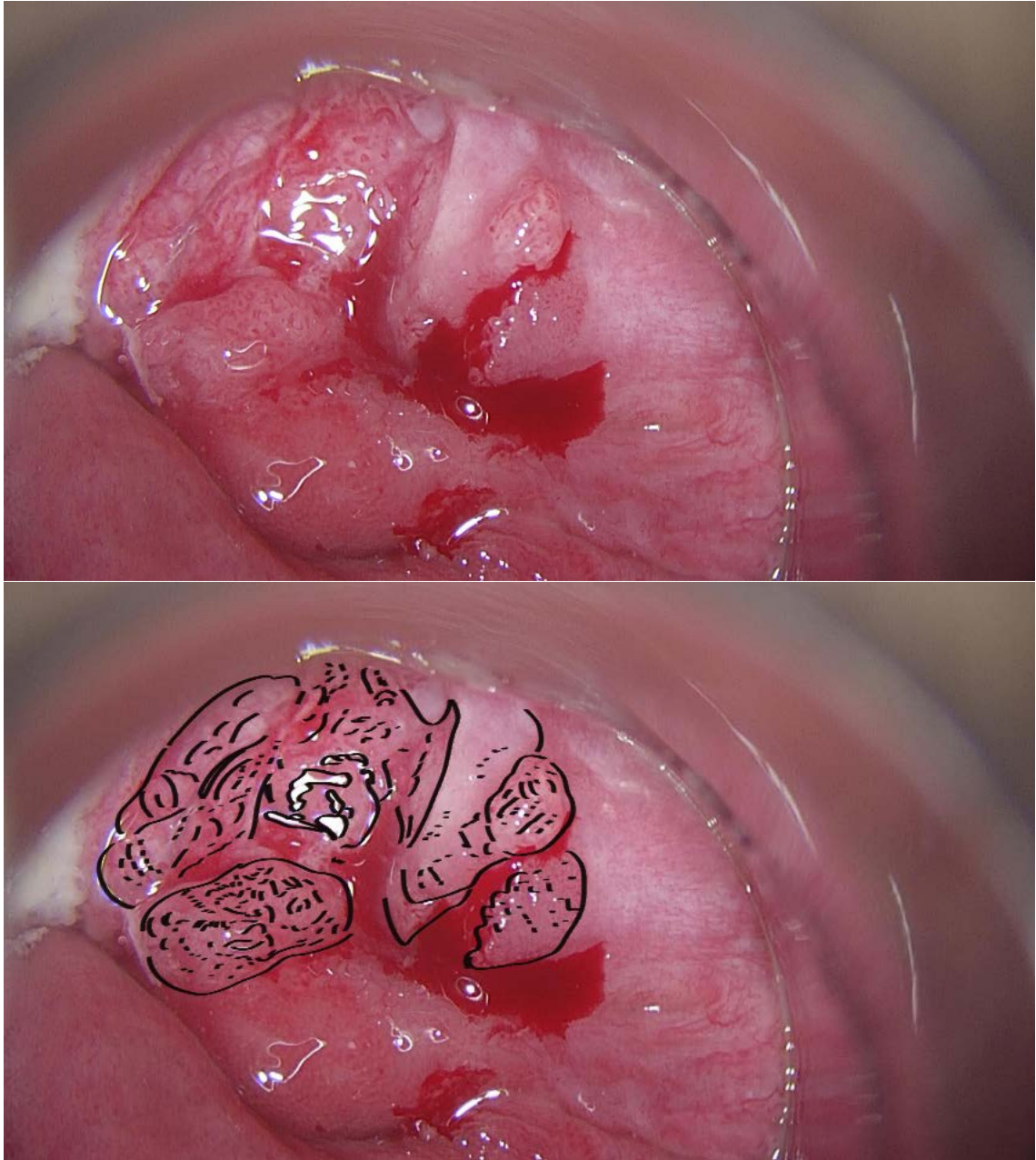


Imagen 20. Carcinoma escamoso evidenciado en una exploración con anoscopia de alta resolución Fotografía por J. Corral

2.4 COINFECCIÓN POR EL VIH Y EL VPH EN MUJERES

Los tumores relacionados con el VPH han ido en aumento en las últimas décadas en la población VIH, incluidas las mujeres infectadas por ambos virus. Especialmente si hablamos del cáncer de cérvix y el de ano[94], [95].

El cáncer de cérvix se encuentra clasificado en la categoría C de las categorías clínicas del VIH, se trata de un tumor definitorio de sida. Así como la displasia cervical se considera dentro de la categoría B. No obstante, a pesar del aumento y la mayor prevalencia de cáncer anal en la población VIH general, este no se considera en estas categorías, aunque es uno de los principales tumores no definitorios de SIDA.

2.4.1 DISPLASIA CERVICAL EN MUJERES VIH

La displasia cervical es una entidad con especial importancia en las mujeres infectadas por VIH [95]. Pues, en comparación con la población general de mujeres, tienen mayor prevalencia e incidencia de infección por VPH, con una mayor tendencia a una infección crónica por este virus y por tanto de desarrollar displasia cervical y de último un carcinoma escamoso cervical [95]. A pesar del amplio uso de la terapia antiretroviral y que ha logrado mejorar el sistema inmune de las personas con VIH y su esperanza de vida, las mujeres con VIH no han visto reducir la incidencia del cáncer cervical. Por esa razón los programas de cribado cobran especial importancia en esta población: si las mujeres VIH + siguen los controles ginecológicos necesarios y se realizan citologías cervicales periódicamente, la incidencia de cáncer de cérvix es similar a la de la población VIH negativa.

En un estudio de 2006, Clifford et al [96] reportaron una prevalencia del 36,6 % de infección por VPH en una cohorte de 3230 mujeres VIH positivas, de las cuáles un 11,9% presentaba una coinfección por 2 o más genotipos de VPH. Aunque el genotipo más frecuente hallado sigue siendo el VPH 16 (31,9%) seguido por el VPH 18 (12,9%), en esta población es más frecuente hallar otros genotipos que no sean el 16 y el 18 como el VPH 58 (11,8%) [96].

En más de un 50 % de las citologías cervicales realizadas a mujeres VIH se puede hallar un resultado anormal, si bien es cierto la mayoría son ASCUS se podría encontrar HSIL en un 10% de las citologías [97]. Es decir, estas mujeres tienen un riesgo tres veces mayor que las mujeres VIH negativas de tener un resultado anormal en una citología cervical [98].

En nuestra población el 63% de las mujeres presentó infección por VPH siendo el VPH 16 el más prevalente (28%) seguido por VPH 33(18%), VPH 52 (12%), VPH 58 (11%) y VPH 39 (11%). Más del 40% de las mujeres presenta infección por múltiples genotipos de VPH. El aclaramiento del VPH es bajo en nuestra población, del 16% a 36 meses. Por tanto, la infección persistente por VPH es frecuente y se puede hallar en un 86%, incluso hasta el 55% a los tres años [99].

2.4.2 DISPLASIA ANAL EN MUJERES VIH

En estudios iniciales las mujeres con VIH tienen 10 veces más riesgo de padecer cáncer anal en comparación con las mujeres sin VIH [100]. Si realizamos citologías anales en esta población podríamos ver hasta un 60% de resultados anormales según los grupos, y si miramos exclusivamente a los exámenes histológicos de biopsias tomadas directamente con HRA observaríamos un 27% de HSIL (AIN 2 y AIN 3) [101]. Estos hallazgos pueden ser mayores en el caso de mujeres VIH + con recuentos bajos de linfocitos T CD4 y con historia previa de sexo anal.

Es interesante remarcar que las mujeres VIH + tienen mayor riesgo de tener displasia anal que displasia cervical. Así, en un estudio de Cambou et al [102], que incluyó 863 mujeres VIH obtuvieron un 30,9% de citologías anales anormales frente a un 22,4% de las cervicales. Otros estudios con menor tamaño muestral como el publicado en Canadá en 2017 por De Pokomandy et al. [103] observaron un 36,7 % de citología anales anormales y un 24,3% de citologías cervicales en una población de 151 mujeres VIH, o el publicado por Kojic et al [17] con 120 mujeres a las que realizaron citologías anales y cervicales hallando un 38% y un 33% de resultados anormales respectivamente. Otro estudio de 2020[104], que incluye 153 mujeres VIH positivas con displasia anal de alto grado, se observó que un 72% de las paciente presentaban HSIL aislado a nivel anal, y un 28% presentaban displasia de alto grado multicéntrico (18% cervical, 10% vulvar y 5% vaginal). El 53% de los casos multicéntricos, la displasia de alto grado genital precedía al HSIL anal.

En nuestra población, analizamos la cohorte de mujeres seguidas en la Unidad VIH de Can Ruti encontramos un 59% de mujeres con infección por al menos un genotipo de VPH en el canal anal, de las cuales el 28% podríamos ver una coinfección por múltiples genotipos de VPH, según resultados aún no publicados. El VPH 16 sigue siendo el genotipo de alto riesgo más prevalente (19%), seguido del VPH 33 y el VPH 51. Las citologías anales con resultado anormal serían positivas en un 58% de los casos.

3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN

Como hemos visto, las mujeres que conviven con el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar displasia y cáncer anal. Y a pesar de que el tratamiento de la displasia anal, tanto con terapias ablativas (infrarrojos, electrocoagulación) como tópicas (5% imiquimod, 5% fluorouracilo, cidofovir), y un seguimiento exhaustivo de estos pacientes para detectar la recidiva podría prevenir la progresión a cáncer [93], la recidiva de la displasia anal sigue sin estar suficientemente estudiada en las mujeres. De hecho, en un estudio reciente[105], posterior al planteamiento de esta tesis, en el que trataron a 45 mujeres con VIH por displasia anal de alto grado, se observó un 29% de recidiva a los 12 meses, 52% a los 24 meses y 79% a los 36 meses postratamiento.

Así, hemos querido estudiar nuestra cohorte de pacientes, tanto de hombres como de mujeres que conviven con el VIH, que han sido tratados por displasia anal de alto grado y valorar en modo comparativo entre ambos sexos. Para así evaluar las diferencias en cuanto a la evolución, si las hay, y poner de manifiesto una sensación clínica que hace tiempo que está presente en la práctica diaria de nuestra unidad.

4. HIPÓTESIS

Hipótesis:

Nuestra hipótesis es que las mujeres con infección por el VIH tienen una evolución clínica más desfavorable en la infección por VPH y una mayor tendencia a la recidiva tras ser tratadas por displasia de alto grado que los hombres.

5. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la evolución clínica de las lesiones displásicas en el canal anal relacionadas con el virus del papiloma humano en un grupo de pacientes (hombres y mujeres) VIH positivos.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la eficacia y seguridad clínica del tratamiento con coagulación infrarroja como tratamiento de la displasia anal mediante una revisión sistemática de la literatura.
2. Determinar la incidencia de la recidiva tras el tratamiento con infrarrojos de la displasia anal de alto grado en nuestra cohorte de hombres y mujeres infectados por VIH.
3. Comparar la evolución clínica de la infección de VPH en el canal anal entre hombres y mujeres infectados por VIH.
4. Evaluar la patología asociada al VPH en el área genital de las mujeres.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo basado en una base de datos de pacientes atendidos en la unidad VIH del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, recopilados prospectivamente. El estudio se llevó a cabo siguiendo las estipulaciones de la declaración de Helsinki. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro Hospital (ref: PI-18-206) y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para utilizar sus datos clínicos para fines científicos, de acuerdo con las guías del comité de ética local. El estudio incluye nuestra experiencia de la Consulta de Proctología en consultas externas de VIH, entre Enero de 2012 y Diciembre de 2015. Los resultados publicados en el artículo corresponden a los datos recogidos durante los años 2012 y 2015, dado que fue el periodo con mayor inclusión de mujeres coincidiendo con el inicio sistemático de citologías anales por parte de ginecología. El período de estudio se resume en la imagen 18.

Población de estudio

Los pacientes incluidos fueron extraídos de una cohorte de 665 pacientes infectados por HIV-1 y los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes tratados por displasia epitelial de alto grado con coagulación con Infrarrojos
- Pacientes infectados por VIH-1 y ser atendidos en la unidad entre Enero 2012 y Diciembre 2015.
- Mayor de edad (>18 años),
- Hombres y mujeres
- Serología positiva para VIH
- Dar el consentimiento informado por escrito previamente.

- Además, debían aceptar cumplir con el programa de cribado para prevención del cáncer anal al menos por 6 meses durante el intervalo de estudio descrito.

Criterios exclusión

- Menores de edad
- Pacientes con seguimiento menor a 6 meses
- Pacientes que rechazaron el consentimiento informado previo

VARIABLES A ESTUDIO

Se recogieron los siguientes datos iniciales en la primera visita:

- Fecha de nacimiento
- Fecha de diagnóstico de VIH
- Fecha de la primera citología anal realizada
- Fecha tratamiento con infrarrojos
- Fecha de infrarrojos si recidiva
- Género del paciente (Hombre/mujer/transgénero).
- Edad (años)
- Carga viral del VIH en plasma (copias/ml)
- Carga viral VIH zenit (carga viral máxima recogida en el historial médico del paciente) (copias/ml)
- Recuento de linfocitos T CD4 en plasma (el valor más reciente identificado previamente a la visita basal) (células/ μ L)
- CD4 nadir (recuento de CD4 más bajo en el historial clínico) (células/ μ L)
- Tratamiento antiretroviral (ART) antes de la inclusión (si/no)
- Fecha desde el inicio de este.

Además, se recogieron datos más específicos relacionados con la infección del VPH y el programa de cribado de displasia anal:

- Resultado de la citología anal (normal, células escamosas atípicas de significado incierto o ASCUS, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o LSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado o HSIL, según la prueba Papanicolau)
- Resultado de la biopsia anal dirigida por anoscopia de alta resolución (normal, neoplasia anal intraepitelial grado 1, 2 o 3 o AIN 1, AIN 2 y AIN 3)
- Presencia o ausencia de genotipos de bajo o alto riesgo oncogénico incluyendo la presencia de VPH 16 (Anyplex™ II HPV28 real-time PCR assay, (Seegene, Seoul, Korea))
- Cantidad de diferentes genotipos de VPH identificados en la citología
- Cantidad de lesiones identificadas en la anoscopia de alta resolución
- Historia ginecológica previa: las citologías cervicales previas realizadas, en el caso de las mujeres (normal, células escamosas atípicas de significado incierto o ASCUS, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o LSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado o HSIL, según el test Papanicolau)

El periodo de seguimiento se definió como el tiempo transcurrido entre la visita inicial basal y la última visita realizada. La recidiva se definió como cualquier displasia de alto grado identificada durante el seguimiento.

Protocolo del programa de cribado para la prevención del cáncer de ano

El protocolo del programa de cribado para la prevención del cáncer de canal anal se definió en 2004 y está recogido en la imagen 17.

La visita basal del programa de cribado incluye un examen clínico (inspección visual) y un tacto rectal, así como la obtención de una muestra del canal anal para el examen citológico. Después del resultado de esta primera citología, si este era normal, el paciente se volvía a visitar un año después para una nueva citología. Sin embargo, si el resultado era patológico (ASCUS, LSIL o HSIL) se procedía a la realización de una anoscopia de alta resolución antes de 3 meses, tras informar al paciente. Si durante

dicha exploración no se visualizaba lesión alguna, no se realizaba ninguna biopsia y en función del resultado citológico previo se visitaba al paciente a los 6 o 12 meses para una nueva revisión y citología. No obstante, si se ponía en evidencia alguna lesión sospechosa de displasia anal se realizaba una biopsia para su análisis histológico. Si el resultado era normal o AIN 1, se visitaba de nuevo a los meses, pero si el resultado era de displasia de alto grado (es decir, AIN 2 o AIN 3) se informaba al paciente y se le programaba para una sesión de tratamiento con infrarrojos dirigida con anoscopia de alta resolución en la misma consulta, tan pronto como se pudiese. Posteriormente al tratamiento, se visitaba al paciente entre 3-6 meses después para un nuevo examen clínico y citológico. Si el resultado citológico era normal se visitaba de nuevo a los 6-12 meses y si no lo era (ASCUS, LSIL o HSIL) se realizaba una nueva anoscopia.

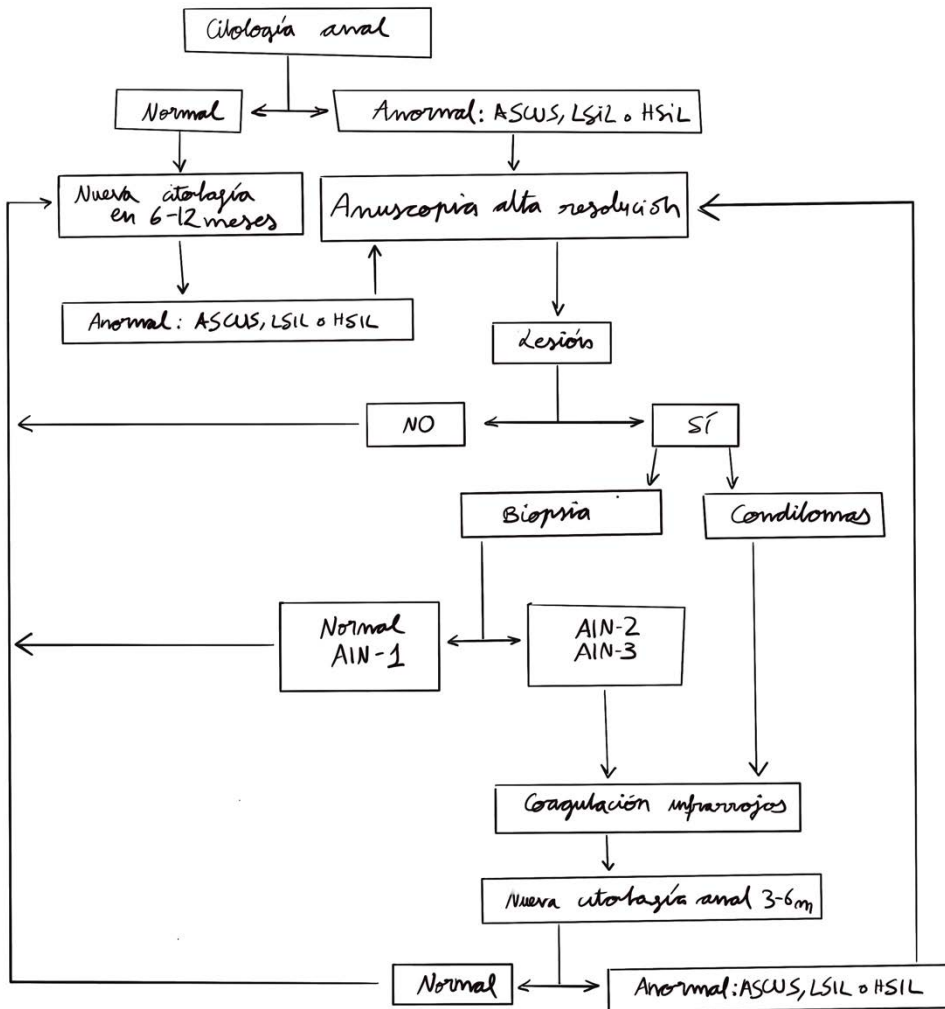


Imagen 21. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de nuestro programa de cribado para displasia anal

Procedimiento para la toma de la citología del canal anal

La obtención de la muestra para el examen citológico anal se obtiene introduciendo un cepillo cytobrush ® (Eurogine SL, Sant Boi de Llobregat) en el interior del canal anal y suavemente rotándolo por 30-45 segundo hasta retirarlo del todo. Posteriormente, el cytobrush se introduce en un bote de 20ml de solución para citología líquida ThinPrep ® (Cytoc IberiaSL, Barcelona) y se agita durante 20 segundos más. Esta muestra se utiliza para el análisis citológico y microbiológico. Los cambios celulares del canal anal se clasifican según la clasificación de Bethesda [60]. Generalmente, de acuerdo con los protocolos internos de nuestro hospital de tercer nivel, las muestras son analizadas independientemente por dos diferentes citopatólogos expertos.

Genotipado de VPH

Las muestras de la citología líquida anal fueron utilizadas para analizar la presencia de VPH y los diferentes genotipos utilizando el tipado con Anyplex™ II HPV28 real-time PCR assay, (Seegene, Seoul, Korea). El DNA fue extraído de las células en suspensión usando QiAMP Viral RNA kit (QIAGEN, Hilden, Germany).

Anoscopia de Alta Resolución (AAR)

La anoscopia de alta resolución se realiza usando la técnica descrita previamente. Después de introducir una gasa empapada en una solución de ácido acético al 5% durante 2 minutos en el canal anal, se examina la mucosa anal y si se pone en evidencia una lesión, se biopsia. Un equipo compuesto por 3 anoscopistas expertos llevan a cabo las AAR y toman las biopsias si es preciso. Los cambios histológicos se clasifican en función del grado de neoplasia intraepitelial anal con AIN 1, AIN 2 o AIN 3.

Generalmente, de acuerdo con los protocolos internos de nuestro hospital de tercer nivel, las muestras son analizadas independientemente por dos diferentes patólogos expertos. Si se diagnostica al paciente de condilomas anales durante la exploración clínica, indiferentemente si es con AAR o al tacto rectal o resultados histológicos, se le programa una sesión de tratamiento con infrarrojos o si es necesario por tamaño o número se programa para exéresis quirúrgica mediante cirugía mayor ambulatoria.

Definicions del estudio

La visita basal es definida como el momento en el que se le realiza al paciente la primera citología con diagnóstico de displasia de alto grado. La recidiva de displasia de alto grado se define como el diagnóstico con biopsia de alto grado tras el tratamiento con infrarrojos. El tiempo de seguimiento se define como el tiempo entre la visita basal y el diagnóstico con biopsia de displasia anal o la última visita recogida, en caso de no recidiva.

Análisis estadístico

No se realizó un cálculo muestral. La muestra fue definida como todos los pacientes VIH-1 positivos con diagnóstico de displasia anal de alto grado (AIN 2 y AIN 3) con diagnóstico histológico y tratados con infrarrojos.

Se analizó la incidencia acumulada de displasia anal de alto grado diagnosticada con biopsia tras el tratamiento con infrarrojos, se calculó el inervalo de confianza al 95%. El tiempo medio de recidiva se analizó usando el método de Kaplan-Meier. Se describe la correlación entre los resultados citológicos e histológicos.

Un resultado de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los resultados fueron analizadso mediante el software estadístico SPSS versión 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

7. RESULTADOS

6.1. ARTÍCULO 1

CLINICAL RESULTS OF INFRARED COAGULATION AS A TREATMENT OF HIGH-GRADE
ANAL DYSPLASIA: A SYSTEMATIC REVIEW

J. Corral, D. Parés, F. García-Cuyás, B. Revollo, S. Videla, A. Chamorro, M. Piñol, B. Clotet,
G. Sirera

Techniques in Coloproctology 2019

Factor de impacto: 2,721

6.1.1 RESUMEN ARTÍCULO 1

ANTECEDENTES

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) (o neoplasia escamosa intraepitelial de bajo o alto grado) es el precursor de cáncer invasivo anal. Diferentes opciones de tratamiento para la ablación local de lesiones localizadas han sido publicadas. La intención de este estudio es analizar la eficacia y seguridad clínica del tratamiento con coagulación infrarroja como tratamiento de la displasia anal.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en 2019 usando PubMed y Cochrane para identificar todos los ensayos publicados sobre el tratamiento de displasia anal de alto grado con coagulación infrarroja. Los resultados principales analizados fueron el porcentaje de carcinoma escamoso de ano desarrollado durante el seguimiento y las complicaciones mayores causadas por el tratamiento.

RESULTADOS

Se identificaron 24 artículos, de los cuáles, 6 fueron finalmente seleccionados incluyendo un total de 360 pacientes con una edad media de 41,8 años. Tres estudios fueron prospectivos y 3 retrospectivos, tan solo uno de los artículos se trataba de un estudio clínico aleatorizado. Todos los artículos incluían hombres, 4 incluían mujeres HIV-positivas y uno además hombres VIH negativos. Ningún paciente desarrolló una complicación mayor como resultado del tratamiento con infrarrojos. El dolor después de la coagulación fue el síntoma más frecuente en las diferentes series y el sangrado leve que no requiere transfusión la complicación más frecuente presentada, entre el 4-78% de los pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue entre 4,7 y 69 meses. Ningún paciente desarrolló carcinoma escamoso anal después del tratamiento con infrarrojos.

La recidiva de HSIL resultó entre el 10 y el 38%. 2 estudios reportaron resultados sobre el seguimiento en pacientes con displasia de alto grado no tratada y presentaban una persistencia de HSIL del 72% y 92% en el último seguimiento, el 4,8% de ellos desarrolló un carcinoma escamoso anal.

CONCLUSIONES

La coagulación con infrarrojos es un tratamiento seguro y efectivo para tratar la displasia anal de alto grado y prevenir el cáncer anal. Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes debido al riesgo de recidiva.

6.1.2 ARTÍCULO 1



Clinical results of infrared coagulation as a treatment of high-grade anal dysplasia: a systematic review

J. Corral^{1,2} · D. Parés^{1,2,3} · F. García-Cuyás^{1,2} · B. Revollo^{2,4} · S. Videla^{2,5} · A. Chamorro^{2,4} · M. Piñol^{1,2} · B. Clotet^{2,3,6} · G. Sirera^{2,4}

Received: 2 April 2019 / Accepted: 16 July 2019
© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Background Anal intraepithelial neoplasia (AIN) (or low/high grade squamous intraepithelial neoplasia (L/HSIL)) is the precursor of anal of early invasive anal cancer. Different treatment options for local ablation of localized lesions have been reported. The aim of this study was to analyze the clinical efficacy and safety of infrared coagulation for the treatment of anal dysplasia.

Methods A search of the literature was performed in 2019 using PubMed and Cochrane to identify all eligible trials published reporting data on the treatment of anal dysplasia with infrared coagulation. The percentage of squamous cell carcinoma of the the anus that developed in the follow-up and results on major complications after treatment were the primary outcomes.

Results Twenty-four articles were identified from which 6 were selected with a total of 360 patients included, with a median age of 41.8 years. Three studies were prospective and 3 retrospective, only one was a randomized trial. All articles included males, 4 articles included HIV-positive women and only one article included non HIV infected males. No patient developed major complications after infrared coagulation therapy. Pain was the most common symptom found after the procedure in the different series and mild bleeding that did not require transfusion was the most common complication occurring in 4 to 78% of patients. Median follow-up was between 4.7 and 69 months. No patient developed squamous cell carcinoma after infrared treatment. Recurrent HSIL varied from 10 to 38%. Two studies reported results from follow-up of untreated patients showing that between 72 and 93% of them had persistent HSIL at last follow-up and 4.8% developed squamous cell carcinoma.

Conclusions Infrared coagulation is a safe and effective method for ablation of high-grade anal dysplasia that could help prevent anal cancer. Continued surveillance is recommended due to the risk of recurrence.

Keywords Anal dysplasia · Infrared coagulation · High resolution anoscopy · Anal intraepithelial neoplasia

Introduction

Anal intraepithelial neoplasia (AIN) is the precursor of early invasive anal cancer which today is preferentially called superficially invasive squamous cell carcinoma of the anus (SISCCA) defined as having ≤ 3 mm stromal invasion and a maximal horizontal spread of ≤ 7 mm [1]. AIN and can be classified according to the Richart grading scale (AIN I/II/III) or the Bethesda system (low-grade squamous intraepithelial lesion and high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL/HSIL). It is well known that human papilloma virus (HPV) is the etiologic agent for this and other several specific squamous cell cancers [2]. Although the natural history of anal cancer is not fully understood, the persistence of HPV infection is a prerequisite for abnormal anogenital cytology [3].

✉ D. Parés
dapares@gmail.com

¹ Colorectal Surgery Unit, Department of General Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

² Lluita Contra la Sida Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

³ School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

⁴ HIV Clinical Unit, Department of Medicine, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain

⁵ Department of Clinical Pharmacology, University Hospital Bellvitge/IDIBELL/Barcelona University, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain

⁶ Retrovirology Laboratory IrsiCaixa Foundation, Badalona, Catalonia, Spain

Men who have sex with men (MSM) and most individuals with human immunodeficiency virus infection (HIV) have a higher prevalence and incidence of anal canal and perianal HSIL [4]. The incidence of SISCCA has been increasing in HIV-infected individuals, even after the introduction of highly active antiretroviral therapy, although the incidence of other virus-associated malignancies has decreased in these patients. In fact, the incidence in HIV-positive MSM is estimated to be 80 times higher than the incidence in men in the general population [3].

Treatment of AIN in its early stages could be the best management to avoid progression to SISCCA [5]. Different treatment options for local ablation of localized lesions have been reported. Laser therapy, cryotherapy, electrocautery, infrared coagulation (IRC), wide excision and topical agents (imiquimod, trichloroacetic acid, and 5% 5-fluorouracil cream) [6–11]. However, none of them are standardized.

IRC was first described in the late 1970s and it was first used for AIN during the 1990s. Lesions have to be identified first by high-resolution anoscopy (HRA), and then IRC is applied.

IRC ablation has been established as an effective treatment for HSIL. This treatment can be applied in an outpatient setting with local anesthesia and is associated with a low rate of complications. This is why it is widely used. However, recurrence as potential drawback some years after its introduction into clinical practice, some studies were published showing the clinical efficacy or effectiveness of IRC in the management of these lesions [12–17].

The aim of the present review was to analyze the clinical efficacy and safety of IRC for the treatment of AIN.

Materials and methods

Protocol and registration

The authors developed the protocol for review, in accordance with the 2009 Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [18] guidelines also using the new reporting elements derived from the 2016 PRISMA harms checklist [19].

Eligibility criteria

Study characteristics

Study characteristics were defined using the PICOS framework. Search term definitions were inclusive, promoting a sensitive search of studies reporting infrared coagulation for the treatment of AIN.

Population The review aimed to identify studies of patients with AIN.

Intervention IRC as a treatment of AIN.

Comparisons Studies were eligible regardless of whether they were retrospective or prospective in design, controlled or uncontrolled.

Outcomes Studies were eligible if they provided extractable data on the percentage of anal cancer developed during follow-up and results on complications described as minor or major complications according to Clavien–Dindo classification (minor complication: grade I–II; major complication: grade III–V).

Report characteristics

Year of publication Any publication date was eligible as covered by database search from 1960 to 2019.

Language It was decided to include only studies with full text in the English language.

Type of study Only peer-reviewed publications reporting primary data were eligible. Thus reviews, editorials, letters and other forms of secondary expert opinion were excluded at the screening stage. Only full manuscripts were eligible; thus conference abstracts and proceedings were also excluded. No constraint was imposed based on level of evidence. This decision was taken with the knowledge that the vast majority of data would be extracted from case series rather than higher quality study types.

Information sources

The authors performed a comprehensive search of the literature on May 2019 using PubMed and Evidence Based Medicine reviews (including the Cochrane database of systematic reviews and the Cochrane central register of controlled trials). The search terms were “infrared coagulation”, “infrared coagulator”, “anal dysplasia” and “anal intraepithelial neoplasia”.

Study selection

Screening was performed at the abstract level by the authors, excluding studies not meeting eligibility criteria where this could be readily determined from the abstract alone. Full-text copies of all remaining English language studies were obtained and assessed by reviewers. A second search was carried out identifying other references from the selected studies, from the initial search.

Individual study quality and risk of bias

The methodological quality of all individual included studies was assessed by the authors and classified in accord with Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) levels of evidence definitions for ‘therapy or harm’ [19]. The following rules were applied accepting that distinguishing study designs can be problematic for observational studies [20].

Results

The literature search identified 25 articles in the first search. Nineteen studies were excluded after reading the title and the abstract because they did not fit in the inclusion criteria, shown in Fig. 1. Therefore, 6 articles were selected and a total of 524 patients were included in the review [12–17].

The characteristics of the selected series are provided in Tables 1 and 2. They were published between 2008 and 2018. Three studies were prospective and three retrospective. Only one of them was a randomized open trial. Five

Fig. 1 Flowchart showing study selection process

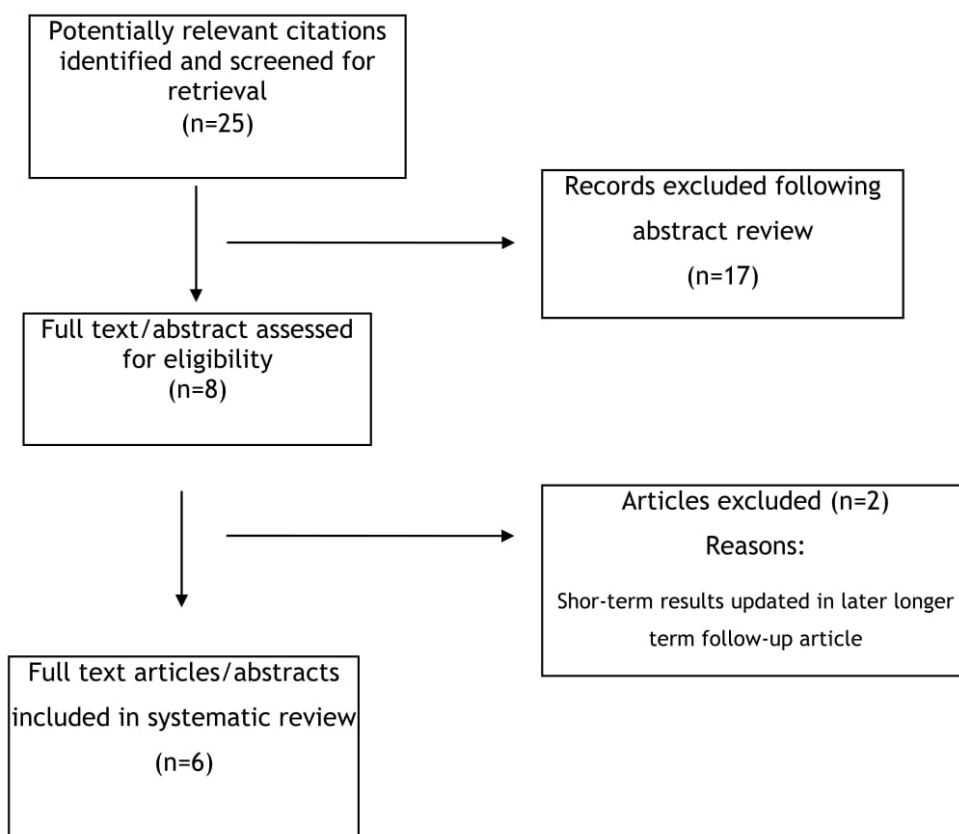


Table 1 Characteristics of the studies included in the systematic review

Study	Year	Patients included	Data analysis	Study	Level of evidence ^a
Stier et al. [12]	2008	18	Prospective	Clinical series	2C
Cranston et al. [13]	2008	68	Retrospective	Clinical series	2C
Goldstone et al. [14]	2011	96	Retrospective	Clinical series	2C
Weis et al. [15]	2012	146	Prospective	Clinical series	2C
Sirera et al. [16]	2013	56	Retrospective	Clinical series	2C
Goldstone et al. [17]	2018	120	Prospective	Randomized, open-label trial	1B

^aAccording to Oxford CEBM classification [18]

Table 2 Characteristics of the patients included in the series

Study	Study population	Baseline histology	Age ^a , years (range)
Stier et al. [12]	16 M HIV 2 F HIV	HSIL	44 (32–53)
Cranston et al. [13]	68 MSM HIV	HSIL	45 (28–65)
Goldstone et al. [14]	52 MSM HIV– 44 MSM HIV+	HSIL	36 (23–72)
Weis et al. [15]	99 M HIV 25 F HIV 42 Untreated	HSIL	40 (27–70)
Sirera et al. [16]	45 M HIV 11 F HIV	HSIL (AIN III/III)	42 (22–58)
Goldstone et al. [17]	112 M HIV 8 F HIV	HSIL	49 (25–78)

MSM men who have sex with men, M male, F female, HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion, AIN anal intraepithelial neoplasia

^aMedian

of these articles were from the United States and one from Spain.

Only four articles included women ($n = 46$), all of them HIV infected. The other two only included men, but one of them differentiated between HIV-infected MSM and HIV-negative MSM.

The population in this review had a median age of 41.8 years. All patients were treated with IRC and none of them had any major complications.

Regarding complications related to the procedure, there were no major complications according to Clavien–Dindo classification that required any intervention (grade III–V). Pain was the most common symptom found after the procedure in the different series and mild bleeding that did not require transfusion was the most common complication. These results are shown in Table 3.

The median follow-up of series included was between 4.7 and 69 months. Clinical response to treatment was assessed by cytology and histology in most of the series. If the biopsy proved a normal result or LSIL, the lesion was considered healed. If the biopsy showed an HSIL from the treated area at the first evaluation, then it was considered persistence of the disease. If treated area showed a complete response at a follow-up visit and then showed an HSIL at a later evaluation, the lesion was classified as recurrent.

Just in one study [14] the cytology result by itself was also considered during the follow-up for classifying as persistence or recurrence of disease. HSIL at last follow-up varied from 12.5 to 38% in patients with HIV infection. In the only study that included patients without HIV, HSIL was $\leq 10\%$, compared to 18% in HIV positive patients in the same study although the difference was not statistically significant. No patient treated with IRC developed anal cancer during this period of time (as shown in Table 4). Two studies [15, 17] reported results from follow-up of untreated patients showing that between 72 and 93% of them had persistent HSIL at last follow-up and 4.8% developed squamous cell carcinoma.

Discussion

The treatment of HSIL remains controversial. Many options are described in the literature but there is no agreement on which is the best form of management. IRC is a useful and safe method for treating anal canal dysplasia and to prevent its progression to SISCCA [5]. As we found in this review, IRC is a safe treatment with a reported recurrence rate from 10 to 38% in the literature [12–17]. Continued surveillance is necessary following the initial treatment because of the risk of recurrence.

The use of trichloroacetic could be a reasonable option for small lesions. It has been reported to cause regression to normal epithelium or LSIL in 71–79% [21, 22]

Table 3 Complications and adverse events related to infrared coagulation

Study	Mild/moderate anal pain	Mild/moderate bleeding	Mild/moderate fecal incontinence ^a	Anal stricture	Local infection	Other complications (flatulence, anal mucous discharge)
Stier et al. [12]	22%/33%	61%/5%	11% ^a /0	0	0	16%
Cranston et al. [13]	0	0	0	0	0	0
Goldstone et al. [14]	Most common	NE	NE	NE	NE	NE
Weis et al. [15]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sirera et al. [16]	13%/0	4%/0	0	0	0	0
Goldstone et al. [17]	80% (mild or moderate)	78% (mild or moderate)	NE	NE	NE	NE

NE not specified, NR not reported

^aShort-lived mild fecal incontinence within a few days to several weeks after the procedure

Table 4 Clinical results in the different studies included

Study	HSIL at last follow up	Duration follow-up	Developed SISCCA N (0%)
Stier et al. [12]	38%	12 m	0/18 (0%)
Cranston et al. [13]	36%	4.7 m	0/68 (0%)
Goldstone et al. [14]	HIV+ 18%	HIV+ 69 m	0/96 (0%)
	HIV- 10%	HIV- 48 m	
Weis et al. [15]	Treated 13%	Treated 1.3 y	0/102 (0%)
	Untreated 93%	Untreated 1.8 y	2/42 (4.8%)
Sirera et al. [16]	12.50%	25 m	0/56 (0%)
Goldstone et al. [17]	Treated 29%	Treated 2 y	0/51 (0%)
	Untreated 72%	Untreated 1 y	0/57 (0%)

HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion, HIV human immunodeficiency virus, m months, y years

Trichloroacetic is applied directly to the lesion in different sessions at 1- to 2-month intervals.

Other ablative techniques such as electrocautery may also be a good choice. A study of 232 MSM (132 HIV positive and 100 HIV negative) had demonstrated 75–85% of healed lesions after the first treatment but with a recurrence rate of 6% and 53% respectively during follow-up [23]. Pineda et al. [5] in 2008 presented a series of 197 treated patients showing 57% recurrence after a median follow-up of 19 months. Forty-six patients (18.7%) required staged therapy for persistent disease. Despite treatment, three patients progressed to anal cancer or SISCCA. Complications were described in nine patients (4%) including bleeding, anal stricture and anal fissure.

Most of the studies are focused on HIV-positive men and little is known in HIV-positive women. Future studies should include series of HIV-positive women to know more about the utility of the screening programs and the treatment of HSIL and its influence on the natural history and progression to anal cancer. Also other populations at risk of anal cancer like those with iatrogenic immunosuppression (e.g., solid organ transplant recipients, inflammatory bowel disease patients on long-term oral corticosteroids) have to be considered.

Few studies published to date report data regarding the quality of life of patients after treatment. Overall reporting of side effects is poor and non-standardized. This has also to be evaluated since it could be something to take into account when deciding which treatment to use.

As far as we know, this is the first systematic review of the literature in this topic, following the PRISMA methodology. However, the present study has some limitations. The studies that were found are very heterogeneous. Some included only HIV-positive men, others both HIV-positive men and women and others included MSM also. Also while some included patients with an isolated lesion, others included patients with diffuse HSIL of the anal canal

[24]. Little information is given in the different trials about fecal continence after the treatment.

In this review, the majority of the series reported had a follow-up lasting over a year except for that of Cranston and colleagues [13]. In their series, the average interval between IRC treatment and follow-up biopsy to check efficacy was 140 days (4.7 months) (range 37–831 days). In this case, it is difficult to determine if the 36% of inefficacy of IRC is due to recurrence or persistence of the disease.

We have noticed the lack of articles about the treatment options of HSIL. More prospective and randomized studies should be designed to determine the most appropriate technique for the treatment of this disease. IRC is one useful technique but there are also topical treatments such as trichloroacetic acid, fluorouracil or imiquimod, or other ablative therapies such as cryotherapy, laser and electrocautery fulguration.

Conclusions

Infrared coagulation is an effective method of ablation of HSIL that could help to prevent anal cancer. Due to the risk of recurrence of the disease, continued surveillance is recommended so that metachronous lesions do not progress to SISCCA. Future prospective and randomized trials are needed.

Funding No funding.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval As this was a systematic review of existing studies ethical approval was not required.

Informed consent For this type of study formal consent is not required.

References

- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Members of LAST Project Work Groups et al (2012) The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 16:205–242
- Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS (2004) The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 13(2):263–275
- Berry JM, Jay N, Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Welton ML et al (2014) Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer* 134(5):1147–1155
- Piketky C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD et al (2003) High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians 138(6):453. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00008>
- Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML (2008) High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* [Internet] 51(6):829–835 (discussion 835–7). <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200851060-00003>. Cited 1 Mar 2018
- Scholefield JH, Ogunbiyi OA, Smith JH, Rogers K, Sharp F (1994) Treatment of anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* [Internet] 81(8):1238–1240. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7953374>. Cited 1 Mar 2018
- Scholefield JH (2004) Treatment of grade III anal intraepithelial neoplasia with photodynamic therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 46(11):1555–1559. *Tech Coloproctol* [Internet] 8(3):200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654532>. Cited 1 Mar 2018
- Hamdan KA, Tait IS, Nadeau V, Padgett M, Carey F, Steele RJ (2003) Treatment of grade III anal intraepithelial neoplasia with photodynamic therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum* [Internet] 46(11):1555–1559. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605579>. Cited 1 Mar 2018
- Pehoushek J, Smith KJ (2001) Imiquimod and 5% fluorouracil therapy for anal and perianal squamous cell carcinoma in situ in an HIV-1-positive man. *Arch Dermatol* [Internet] 137(1):14–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176654>. Cited 1 Mar 2018
- Lyons M, Francis N, Allen-Mersh TG (1999) Treatment of grade 3 anal intraepithelial neoplasia by complete anal mucosal excision without fecal diversion: report of a case. *Dis Colon Rectum* [Internet] 42(10):1342–1344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528776>. Cited 1 Mar 2018
- Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW (2005) Infrared coagulator: a useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum* [Internet] 48(5):1042–1054. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200548050-00021>. Cited 1 March 2018
- Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Crown SE et al (2008) Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS Malignancy Consortium pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47(1):56–61
- Cranston RD, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA (2008) A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J Std AIDS* 19:118–120
- Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE (2011) Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* [Internet] 54(10):1284–1292. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-201110000-00013>. Cited 1 Mar 2018
- Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS (2012) Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum* 55(12):1236–1243
- Sirera G, Videla S, Piñol M, Coll J, García-Cuyás F, Vela S et al (2013) Long-term effectiveness of infrared coagulation for the treatment of anal intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 in HIV-infected men and women. *Aids* 27(6):951–959
- Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, van Zante A et al (2018) A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy615/5060387>. Cited 21 Nov 2018
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* [Internet] 62:e1–34. [http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(09\)00180-2/pdf](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(09)00180-2/pdf). Cited 1 Mar 2018
- Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG et al (2016) PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ* 352:i157
- Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandenbroucke JP (2012) Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians 156(1_Part_1):37. <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00006>. Cited 1 Mar 2018
- Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS (2014) Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sex Transm Dis* [Internet] 41(7):420–426. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007435-201407000-00002>. Cited 4 Apr 2018
- Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM, Iglesias D, Henostroza G, Seas C et al (2009) Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 52(4):474–479. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201002010-00009>. Cited 4 Apr 2018
- Marks DK, Goldstone SE (2012) Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 59(3):259–265. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201203010-00006>. Cited 4 Apr 2018
- Alemay L, Saunier M, Alvarado I, Quirós B, Salmeron J, Shin H et al (2015) HPV DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* [Internet] 1(1361):98–107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270372/pdf/nihms644742.pdf>. Cited 10 Mar 2018

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6.1.3 RESULTADOS ARTÍCULO 1

La búsqueda de la literatura identificó 25 artículos publicados, 19 de ellos fueron excluidos después de la lectura del título y el abstract ya que no seguían los criterios de inclusión, como se observa en la Imagen 18. Finalmente, 6 artículos fueron seleccionados e incluidos en la revisión con un total de 524 pacientes incluidos.

En las tablas 4 y 5 se presentan las características de las diferentes series seleccionadas. Fueron publicadas entre 2008 y 2018. Tres estudios fueron prospectivos y otros tres retrospectivos. Tan solo uno de ellos era un ensayo aleatorizado. En cuanto a la nacionalidad, 5 procedían de estados unidos y uno de España.

En lo que concierne a los pacientes, 4 artículos incluyeron mujeres (n=46) pero no alcanzan ni al 10% de la población total. Los otros dos artículos seleccionados publicaron resultados tan solo sobre hombres, pero uno de ellos diferenciaba entre hombres que tenían sexo con hombres (HSH) VIH positivos y HSH VIH negativos.

La edad media de la población de estudio fue de 41,8 años. Todos ellos fueron tratados con coagulación infrarroja y ninguno de ellos presentó complicaciones mayores.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con el procedimiento, no hubo ninguna complicación mayor atendiendo a la clasificación de Clavien-Dindo que requiere alguna intervención (grado III-V). La proctalgia fue el síntoma más frecuentemente descrito por los pacientes después del procedimiento en las 6 series analizadas y el sangrado leve que no requirió transfusión fue la complicación más frecuente. Los resultados se encuentran en la tabla 6.

El tiempo de seguimiento de las diferentes series fue entre 4,7 y 69 meses. La respuesta al tratamiento fue valorada mediante histología y citología en la mayoría de las series. Si la biopsia mostraba un resultado normal o LSIL, la lesión se consideraba curada. Si la biopsia mostraba HSIL en el área tratada en la primera evaluación, entonces se consideraba persistencia de la enfermedad. Si el área tratada mostraba una respuesta completa en el seguimiento y posteriormente se demostraba un resultado HSIL, la lesión se clasificaba como recidiva. Tan solo en un estudio [106] se consideraba el resultado de la citología de seguimiento suficiente como para clasificarlo como recidiva o persistencia de la enfermedad. La recidiva de displasia de alto grado durante el seguimiento varió entre el 12,5 y el 38% en aquellos con infección por VIH, como se puede ver en la tabla 7. En el único estudio que incluye pacientes no VIH la recidiva fue del 10%, comparado con el 18% de los infectados por VIH en ese mismo estudio. Ningún paciente tratado con infrarrojos desarrolló carcinoma escamoso anal durante el periodo de estudio. Dos estudios [83], [84] muestra resultados del seguimiento de pacientes que no fueron tratados y se observó que entre el 72 y el 93% de ellos presentaban persistencia de displasia anal de alto grado y que un 4,8% de ellos desarrollaron carcinoma escamoso anal.

Imágen 22. Esquema que muestra el algoritmo seguido para la inclusion de los artículos en la revisión

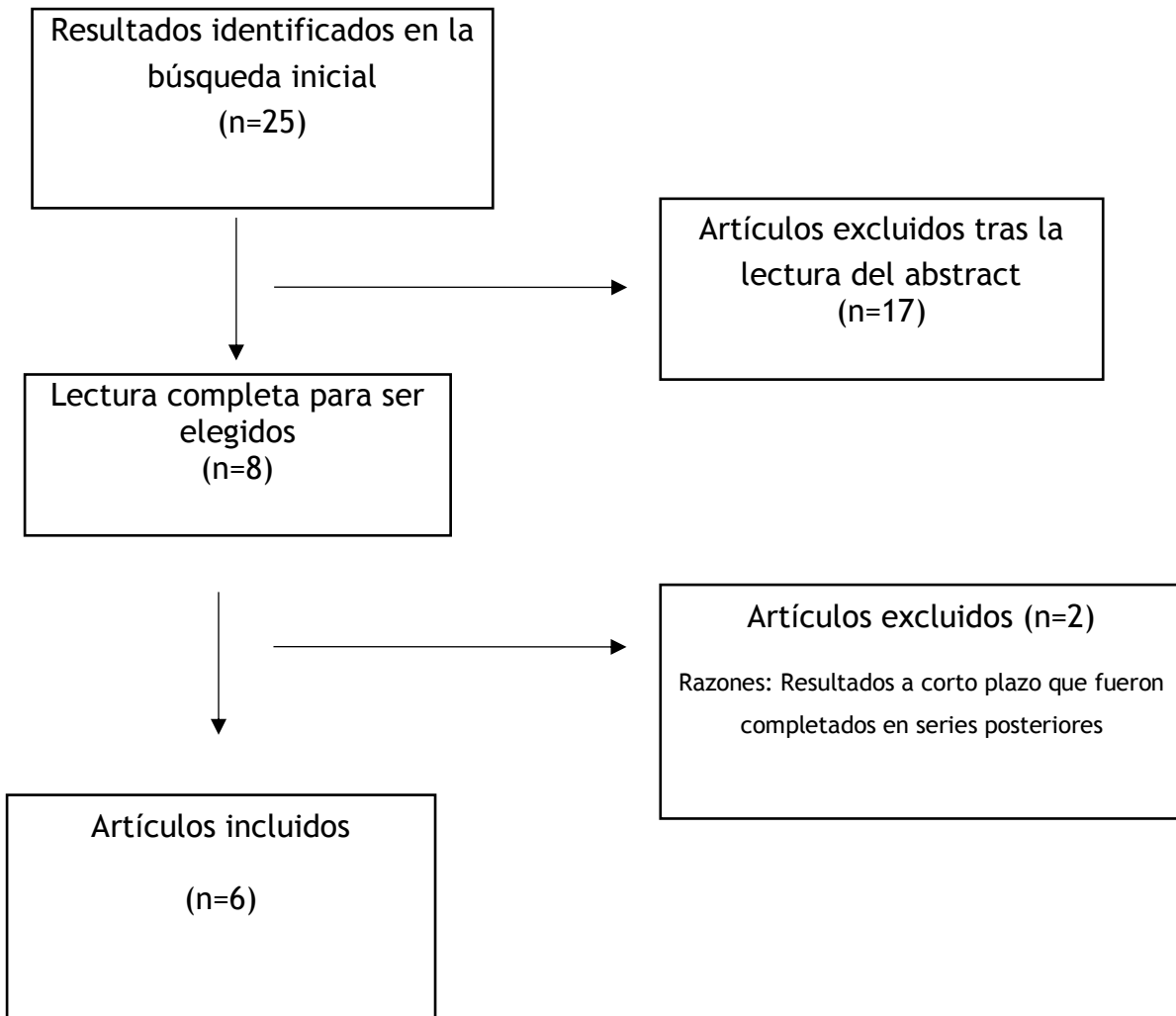


Tabla 4. Características de los estudios incluidos en la revision sistemática.

*De acuerdo a la clasificación de Oxford CEBM[107]

Estudio	Año de publicación	Pacientes incluidos	Análisis de datos	Estudio	Nivel de evidencia
Stier et al.[108]	2008	18	Prospectivo	Serie clínica	2C
Cranston et al.[81]	2008	68	Retrospectivo	Serie clínica	2C
Goldstone et al.[106]	2011	96	Retrospectivo	Serie clínica	2C
Weis et al.[83]	2012	146	Prospectivo	Serie clínica	2C
Sirera et al.[8]	2013	56	Retrospectivo	Serie clínica	2C
Goldstone et al.[84]	2018	120	Prospectivo	Ensayo aleatorizado	1B

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en las series

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

H: Hombre

M: Mujer

HGAIN: Displasia anal de alto grado

Estudio	Población estudio	Histología basal	Años (rango)
Stier et al. [108]	16 H HIV 2 M HIV	HGAIN	44 (32- 53)
Cranston et al. [81]	68 HSH HIV	HGAIN	45 (28-65)
Goldstone et al. [106]	52 HSH HIV- 44 HSH HIV+	HGAIN	36 (23-72)
Weis et al. [83]	99 H HIV 25 M HIV 42 no tratados	HGAIN	40 (27-70)
Sirera et al. [8]	45 H HIV 11 M HIV	HGAIN (II/III)	42 (22-58)
Goldstone et al. [84]	112 H HIV 8 M HIV	HGAIN	49 (25-78)

Table 6. Complicaciones y efectos adversos relacionados con el tratamiento con infrarrojos

Study	Proctalgia Leve/moderada	Sangrado Leve/moderado	Incontinencia fecal Leve/moderada	Fisura anal	Infección local	Otras complicaciones (flatulencia, secreción mucosa)
Stier et al.[108]	22%/33%	61%/5%	11%*/0	0	0	16%
Cranston et al.[81]	0	0	0	0	0	0
Goldstone et al.[106]	Más común	NE	NE	NE	NE	NE
Weis et al.[83]	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sirera et al.[8]	13%/0	4%/0	0	0	0	0
Goldstone et al.[84]	80% (leve o moderada)	78% (leve o moderado)	NE	NE	NE	NE

NE: no especificado

NR: No reportado

* incontinencia fecal leve recuperada en días o semanas tras el procedimiento

Table 7. Resultados clínicos de las diferentes series incluidas

m: meses

a: años

Estudio	HGAIN en el último seguimiento	Duración del seguimiento	Cancer anal
			N (%)
Stier et al.[108]	38%	12 m	0/18 (0%)
Cranston et al.[81]	36%	4,7 m	0/68 (0%)
Goldstone et al.[106]	HIV+ 18% HIV- 10%	HIV+ 69 m HIV- 48 m	0/96 (0%)
Weis et al.[83]	Tratados 13% No tratados 93%	Tratados 1,3 a No tratados 1,8 a	0/102 (0%)
Sirera et al.[8]	12,50%	25 m	2/42 (4,8%) 0/56 (0%)
Goldstone et al.[84]	Tratados 29% No tratados 72%	Tratados 2a No tratados 1a	0/51 (0%) 0/57 (0%)

6.2. ARTÍCULO 2

INCIDENCE OF RECURRENT HIGH-GRADE ANAL DYSPLASIA IN HIV-1-INFECTED MEN AND WOMEN FOLLOWING INFRARED COAGULATION ABLATION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

J. Corral, D. Parés, F. García-Cuyás, B. Revollo, A. Chamorro, C. Lecumberri, A. Tarrats, E. Castellà, M. Piñol, B. Clotet, S. Videla, G. Sirera

Pathogens 2021

Factor de impacto: 3.018

6.2.1 RESUMEN ARTÍCULO 2

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es estimar la incidencia acumulada de la recidiva de displasia anal de alto grado (HGAIN) tras el tratamiento con coagulación con infrarrojos de un grupo de pacientes VIH positivos.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de datos recogidos prospectivamente, en la sección de Proctología de la unidad de VIH de nuestro centro. Se calculó la incidencia acumulada de recidiva de displasia anal confirmada con biopsia y se recogieron los datos referentes a la seguridad del tratamiento con infrarrojo. Se realizó la detección del VPH en las muestras citológicas recogidas, tanto anales como ginecológicas (en el caso de las mujeres).

RESULTADOS




Entre enero de 2012 y diciembre de 2015, se identificaron 665 pacientes infectados por el VIH-1 fueron atendidos en la unidad. Un total de 81 pacientes (12%, 95% CI: 10-15%) fueron tratados con infrarrojos por displasias anal de alto grado. El tiempo medio de seguimiento fue de 55 meses (33-71 meses). La incidencia acumulada de recidiva de displasia de alto grado fue del 25% (20/81, 95% CI: 17-35%): 25% en hombres (16/65 95%CI: 19-57%) y 25% en mujeres (4/16, 95%CI: 10-50%). El tiempo medio de recidiva fue de 6 meses (2-19m): 6 meses en hombres (2-19m) y 4 meses en mujeres (2-6m). La infección por VPH fue detectada en todos los pacientes, a excepción de 2. El VPH 16 fue el más frecuente.

CONCLUSIONES

La recidiva de displasia de alto grado tras el tratamiento con infrarrojos es frecuente. Se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes tratados para prevenir nuevos episodios, principalmente tras el primer año.

Article

Incidence of Recurrent High-Grade Anal Dysplasia in HIV-1-Infected Men and Women Following Infrared Coagulation Ablation: A Retrospective Cohort Study

Javier Corral ^{1,2,3,*}, David Parés ^{1,2,3}, Francesc García-Cuyás ^{1,2}, Boris Revollo ^{2,4}, Ana Chamorro ^{2,4}, Carla Lecumberri ^{2,5} , Antoni Tarrats ^{2,5}, Eva Castella ⁶, Marta Piñol ^{1,2}, Bonaventura Clotet ^{2,3,7}, Sebastià Videla ^{2,8,*}  and Guillem Sirera ^{2,4} 

- ¹ Department of General Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet, s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain; dapares@gmail.com (D.P.); 31557fgc@gmail.com (F.G.-C.); 19483mpp@gmail.com (M.P.)
 - ² Lluita contra la Sida Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet, s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain; brevollo@flsida.org (B.R.); achamorro@flsida.org (A.C.); carlalecu@gmail.com (C.L.); atarrats.germanstrias@gencat.cat (A.T.); BClotet@irsicaixa.es (B.C.); gsirera@flsida.org (G.S.)
 - ³ School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Edifici M, Av. de Can Domènech, Bellaterra, 08193 Barcelona, Spain
 - ⁴ HIV Clinical Unit, Department of Medicine, University Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet, s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain
 - ⁵ Department of Obstetrics and Gynaecology, Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet, s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain
 - ⁶ Department of Pathology, Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera de Canyet, s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain; castella61@gmail.com
 - ⁷ Retrovirology Laboratory IrsiCaixa Foundation, Carretera de Canyet, s/n, Badalona, 08916 Barcelona, Spain
 - ⁸ Department of Clinical Pharmacology, Bellvitge University Hospital/IDIBELL/University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Gran Via de les Corts Catalanes 199–203, 08907 Barcelona, Spain
- * Correspondence: jcorral.germanstrias@gencat.cat (J.C.); svidela@flsida.org (S.V.)
† Both authors contributed equally to the paper.



Citation: Corral, J.; Parés, D.; García-Cuyás, F.; Revollo, B.; Chamorro, A.; Lecumberri, C.; Tarrats, A.; Castella, E.; Piñol, M.; Clotet, B.; et al. Incidence of Recurrent High-Grade Anal Dysplasia in HIV-1-Infected Men and Women Following Infrared Coagulation Ablation: A Retrospective Cohort Study. *Pathogens* **2021**, *10*, 208. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020208>

Received: 1 December 2020
Accepted: 12 February 2021
Published: 14 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: This single-center, retrospective cohort study sought to estimate the cumulative incidence in HIV-1-infected patients of biopsy-proven high-grade anal intraepithelial neoplasia (HGAIN) recurrence after infrared coagulation (IRC) treatment. The study was based on data from a prospectively compiled database of 665 HIV-1-infected outpatients who attended a hospital Clinical Proctology/HIV Unit between January 2012 and December 2015. Patient records were checked to see which ones had received IRC treatment but later experienced a recurrence of HGAIN. Cytology samples were also checked for the presence of human papilloma virus (HPV). A total of 81 of the 665 patients (12%, 95%CI: 10–15%), of whom 65 were men and 16 women, were diagnosed with HGAIN and again treated with IRC. Of these 81, 20 (25%) experienced recurrent HGAIN, this incidence being true of both men (16/65, 95%CI: 19–57%) and women (4/16, 95%CI: 10–50%). The median time to recurrence was 6 (2–19) months overall, 6 (2–19) months in men, and 4 (2–6) months in women. HPV infection was detected in all patients except two, with HPV-16 being the most common genotype. This rate of incidence of recurrent HGAIN following IRC treatment is consistent with other reports and highlights the importance of continued post-treatment surveillance, particularly in the first year.

Keywords: anal dysplasia; infrared coagulation; high-resolution anoscopy; HIV infection; anal intraepithelial neoplasia

1. Introduction

Anal cancer (AC) is one of the most common non-AIDS-defining cancers [1], and its incidence has increased in recent decades. Many studies have pointed in particular to

its rise among HIV-1-infected men, especially men who have sex with other men (MSM). However, data on AC incidence among HIV-1-infected women are scarce.

Interrupting the natural history of AC is a challenge. Infrared coagulation (IRC) has been established as an effective treatment for high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) [2]. It can be applied at the doctor's office with local anesthesia and shows a low rate of complications after treatment. First, the anal canal lesion is identified by means of high-resolution anoscopy (HRA), then IRC is applied directly using a short pulse of narrow-beam light, which produces thermal coagulation necrosis [3]. However, even after IRC, anal intraepithelial neoplasia (AIN) may appear. High-grade AIN (HGAIN, which incorporates AIN grades 2 and 3) is often a precursor of AC.

In a previous study [4], our group reported a cumulative incidence of biopsy-proven HGAIN recurrence after IRC treatment in 56 HIV-1-infected patients of 12.5% (95%CI: 6–24%); broken down by gender, recurrence was seen in two out of 11 women (18%) and five out of 45 men (11%). Having accumulated a larger body of data which also incorporates a three-year follow-up period, in the present study we will expand on our earlier results.

2. Patients and Methods

2.1. Study Design

The study was a single-center, retrospective cohort study based on data from a prospectively compiled database consisting of the digitized medical records of outpatients who were being attended at the HIV Unit of the Hospital Germans Trias i Pujol in Badalona, Spain. The cohort protocol was approved by the local Institutional Review Board (IRB) and all patients gave their written informed consent.

2.2. Study Population

The study population was made up of the 665 HIV-1-infected patients of both genders who had been treated using IRC for biopsy-proven HGAIN between 1 January 2012 and 31 December 2015 and who had yielded positive HIV serology results, were being attended at the hospital's HIV Unit, and were at least 18 years old. Follow-up of all these patients had ceased by December 2019.

2.3. Anal Canal: Cytological and Histological Assessment

An anal canal sample was taken for cytological examination and the Papanicolaou test was performed to check for anal canal cytological changes, as described previously [4].

After topical application of 5% acetic acid in the anal canal for 2 min, HRA was performed using the technique described in [5]. If the HRA revealed a lesion, a biopsy was performed. Histological changes were classified according to the grade of AIN as AIN-1, AIN-2, or AIN-3.

2.4. Infrared Coagulation

If the result of the histological examination revealed HGAIN (i.e., AIN-2 or AIN-3), patient consent to undergo IRC ablation was obtained. IRC sessions were usually scheduled between 1 and 2 months after the first HRA. During the IRC process, each lesion was identified, infiltrated with local anesthesia, and then repeatedly coagulated using a Redfield IRC 2100 Infrared Coagulator (Redfield Corporation, Rochelle Park, New Jersey, USA) in pulses of 1.5 s [4]. All procedures were performed by trained surgeons.

2.5. Follow-up after IRC Ablation

After IRC ablation, patients underwent routine evaluations involving visual inspection, digital rectal examination, and anal canal cytology at 3 to 6-month intervals. Major post-IRC complications were recorded. Patients with abnormal cytology results during the follow-up underwent another examination with HRA. If HRA revealed a new lesion, a biopsy was again performed. Patients with biopsy-proven AIN-2 or AIN-3 were advised to undergo further IRC ablation. Patients with AIN-1 were monitored with anal cytology

at 3 to 6-month intervals. Patients with normal cytology results after IRC were monitored using anal cytology at 12-month intervals.

2.6. Cervix: Cytological Assessment

In the group of women studied, cervical cytology was assessed (in the same year as the anal canal IRC ablation) using the Papanicolaou method and results recorded according to the Bethesda Classification System, as follows: normal (i.e., negative for intraepithelial lesion or malignancy); ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance); LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions); or HSIL.

2.7. Detection of Human Papilloma Virus Infection

When samples were available from the anal canal or, in the case of women, the cervix, these samples were tested for human papilloma virus (HPV) infection with positive results simultaneously identified for HPV type using the AnyplexTM II HPV28 real-time PCR assay (Seegene, Seoul, Korea). DNA was extracted from cell suspensions using the QiAMP Viral RNA kit (QIAGEN, Hilden, Germany).

2.8. Study Definitions

Baseline was defined as the moment of the patient's first anal cytology assessment at which HGAIN was recorded, with recurrent HGAIN defined as biopsy-proven HGAIN subsequent to IRC treatment. The follow-up period was defined as the time between baseline and either biopsy-proven recurrence of HGAIN or last visit available after IRC in case of no recurrence.

2.9. Statistical Analysis

No formal sample size was calculated. The sample was defined as all HIV-1-infected patients with HGAIN (AIN-2 or AIN-3) as diagnosed by histological examination.

The cumulative incidence of biopsy-proven HGAIN recurrence after IRC treatment was estimated, and its 95% confidence interval (95%CI) was calculated. The mean time to recurrence was analyzed using the Kaplan–Meier method. Agreement between the cytological diagnosis (Papanicolaou test) and the histological diagnosis (biopsy) was described. HPV infection and IRC safety was described.

A *p* value <0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed using SPSS version 20 statistical software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1. Patient Characteristics

Of the 665 HIV-1-infected patients who were attended at our Clinical Proctology HIV Section with at least an anal canal cytology performed, 81 (12%, 95%CI: 10–15%) patients were diagnosed with HGAIN and were treated with IRC. Of these 81, 65 (80%) were men, of whom 60 (92%) were Men who have Sex with Men (MSM) and 5 (8%) were Men who have Sex with Women (MSW), and 16 (20%) were women. The mean age was 43.1 (SD 11.2) years and the median 44 (range 24–77 years). Table 1 shows the baseline characteristic of the study population.

3.2. Recurrence of HGAIN

The cumulative incidence of recurring biopsy-proven HGAIN was 25% (20/81, 95%CI: 17–35%); 25% (16/65, 95%CI: 19–57%) in men and 25% (4/16, 95%CI: 10–50%) in women. The median follow-up period for the study population was 55 months (range 33–71) and the median time to recurrence was 6 months (range 2–19). Broken down by gender, the median was 6 months (range 2–19) in men and 4 months (range 2–6) in women.

At baseline, a total of 101 anal lesions in the 81 patients were visually detected by HRA: 30% (19/64) of the men had >1 lesion whereas all the women had only one lesion.

At recurrence, 26 lesions in the 20 patients were detected by HRA; here, 6% (1/16) of the men and 50% (2/4) of the women had >1 lesion.

Table 1. Baseline characteristics.

Baseline Characteristics	Study Population N = 81	Women n = 16	Men n = 65	p-Value
Age in years				
Median (Range *)	44 (24–77)	46.5 (24–59)	43 (24–77)	0.425
Time of known HIV in years				
Median (Range *)	5 (0–30)	23 (5–30)	4 (0–30)	<0.001
Antiretroviral therapy				
Yes (%)	73/81 (90%)	15/16 (94%)	58/65 (89%)	0.503
HIV plasma load in copies/mL				
Mean at zenith (SD)	142 064 (243 485)	59 063 (79 322)	162 495 (265 490)	0.129
Current mean (SD)	7 1250 (22 050)	5 343 (18 381)	7 565 (22 970)	0.72
N patients < 50 HIV RNA (%)	62/81 (76.5%)	11/16 (68.8%)	51/65 (78.5%)	0.302
CD4 cell count/uL				
Current mean (SD)	572 (250)	482 (252)	594 (247)	0.108
Mean at nadir (SD)	246 (170)	182 (159)	261 (169)	0.096
N patients < 200 cells/uL at nadir (%)	35/81 (43%)	10/16 (63%)	25/65 (39%)	0.073
Hepatitis C				
Yes (%)	20/81 (24.7%)	10/16 (62.5%)	10/65 (15.4%)	<0.001

* Range (minimum-maximum values).

3.3. Cytology Results at Anal Canal and Cervical Sites at Baseline

Agreement between the cytological and histological diagnosis was described (Table 2). All patients ($n = 81$) with abnormal cytological diagnosis (ASCUS, LSIL or HSIL) and visualized lesion by HRA had a histological diagnosis of AIN-2 (61 patients, 75%, 95%CI: 65–83%) or AIN-3 (20 patients, 25%, 95%CI: 17–35%).

Table 2. Cytological and histological diagnosis at the anal canal.

Cytology-Histology Concordance	Histology Results (Biopsy)	
	AIN-2	AIN-3
Baseline cytology results ($n = 81$)		
ASCUS ($n = 6$)	5 (83%)	1 (17%)
L-SIL ($n = 43$)	32 (74%)	11 (26%)
H-SIL ($n = 32$)	24 (75%)	8 (25%)
At recurrence cytology results ($n = 20$)		
ASCUS ($n = 1$)	1 (100%)	
L-SIL ($n = 6$)	4 (67%)	2 (33%)
H-SIL ($n = 13$)	7 (54%)	6 (46%)

The baseline anal canal cytology test results for the men ($n = 65$) were ASCUS 8% (5/65), LSIL 59% (38/65), and HSIL 34% (22/65), while, for the women ($n = 16$), they were ASCUS 6% (1/16), LSIL 31% (5/16), and HSIL 63% (10/16). The baseline histology results for the men show that 79% (51/65) had AIN 2 and 22% (14/65) had AIN 3, while 63% of the women (10/16) had AIN 2 and 38% (6/16) had AIN 3.

At recurrence, the anal canal cytology test results for the men ($n = 16$) were ASCUS 6% (1/16), LSIL 31% (5/16) and HSIL 63% (10/16), while, for the women ($n = 4$), they were LSIL 25% (1/4) and HSIL 75% (3/4). The recurrence histology results for the men show that 63% (10/16) had AIN 2 and 38% (6/16) had AIN 3, while 50% of the women (2/4) had AIN 2 and 50% (2/4) had AIN 3.

With regard to cervical site testing, cytology was available for all the female participants with HGAIN in the anal canal. Cytology test results in this case showed ASCUS in 12% of the women (2/16) and LSIL in 38% (6/16), the remaining 50% women (8/16)

yielding normal (negative) results. The four women who presented a recurrence of HGAIN at an anal canal site had at least one historical cervical dysplasia, as revealed in the baseline cytology test.

3.4. HPV Infection

At baseline, 67 out of 81 patients (83%; 12 women, 55 men) had samples from an anal canal site for available HPV infection detection. HPV infection was detected in all patients except two (one woman, one man). Single HPV infection (for only one HPV genotype) was detected in five patients (four women, one man), and multiple infections (for >1 HPV genotype) in 60 patients (seven women, 53 men). HPV-16 was the most prevalent HPV genotype found at an anal canal site at baseline; this represented 40% of the men (22/55, 95%CI: 29–54%) and 50% of the women (6/12, 95%CI: 25–75%). Men presented a greater number of HPV genotypes at anal canal sites (mean 6.1, SD 3.1) relative to women (mean 3.8, SD 2.7).

Of the 20 patients with recurrent HGAIN, 18 (90%; three women, 15 men) had samples from an anal canal site available for the detection of HPV infection. The analysis detected 28 HPV genotypes, of which 13 were high-risk-HPV genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68), 9 were low-risk-HPV genotypes (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, and 70) and 6 were uncertain-risk-HPV genotypes (26, 53, 66, 69, 73, and 82). HPV infection involving >1 HPV genotype was detected in all patients. HPV-16 was the most prevalent HPV genotype, being present in 47% of the men (95%CI: 25–70%) and 100% of the women (95%CI: 44–100%). The men presented a greater number of HPV genotypes at anal canal sites (mean 4.7, SD 1.5) relative to the women (mean 3.9, SD 2.3).

3.5. Adverse Events Related to IRC

No major complications related to IRC were reported. Pain was the main adverse event reported by patients. Likewise, no adverse events related with the obtaining of sampled from the anal canal for cytology and HPV assessment were reported.

4. Discussion

HGAIN is a prevalent pathology among HIV-1-infected patients, and recurrence of HGAIN in these patients, regardless of treatment, is not uncommon. In the present study of 81 HIV-1-infected patients with a long follow-up (minimum 33 months), we found the same cumulative incidence of biopsy-proven HGAIN recurrence after IRC treatment in both men and women, namely 25%.

Though our previous results (published in 2013) on the estimated cumulative recurrence of biopsy-proven HGAIN seem to differ from those reported here, the confidence intervals overlap (12.5%, 95%CI: 6–24% versus 25%, 95%CI: 17–35%) [6]. Furthermore, the rates of HGAIN recurrence reported here are similar to those reported by most other authors, which range from 12.5% to 38% [4,6–10], though a recent study reported a recurrence rate of 53.3% at 2 years in a cohort of 100 MSM [11] (it is noteworthy that these studies were mainly based on MSM).

Our study has several limitations. First, the small sample size (especially of women) means that the results found may be an over- or underrepresentation of the real recurrence rate. Second, our study reports the experience of a single center where a screening program for anal cancer prevention has been active since 2005. However, this program may differ from others [12], which may limit the applicability of our results to other centers. Third, it is conceivable that some cases of HGAIN were missed as a result of the fact that the first step in our screening program is performed by means of cytological analysis. Finally, although we report here the number of lesions detected by means of HRA, we do not stipulate the actual size of every lesion. On the other hand, our study also has strengths. To our knowledge, it is the first study to include HIV-1-infected women and data concerning their gynaecological history and HIV/HPV infection. The differences between HIV-1-infected men and women in the natural history of HPV-infection in the anal canal are not well

understood. Despite the low number of women studied, the rate findings of HGAIN, of AIN-3 and of HPV 16 infection at anal canal were greater among HIV-1-infected women than HIV-1-infected men (at both moments studied: baseline and recurrence). Therefore, these results may suggest that HPV infection could be more aggressive among HIV-1-infected women and, in consequence, HIV-1-infected women could have a greater risk of HGAIN recurrence after IRC treatment.

In conclusion, the fact that recurrence of HGAIN in HIV-1-infected patients after IRC ablation is a fairly common occurrence highlights the great importance of continued post-treatment surveillance to prevent new episodes, particularly in the first year.

Author Contributions: J.C., S.V., G.S., F.G.-C., and D.P. designed and wrote the study protocol. J.C., G.S., F.G.-C., D.P., A.C., B.R., B.C., and M.P. visited and treated patients and collected the anal samples. C.L. and A.T. collected gynaecological samples. E.C. was responsible for the diagnosis of cytology samples. J.C., G.S., and S.V. were responsible for data management and statistical analysis. J.C. and S.V. wrote the article. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work did not receive any funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of Hospital Germans Trias i Pujol (protocol code FLS-VPH-2007-01, 12/03/2010).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: All raw data is available and provided upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Silverberg, M.J.; Lau, B.; Justice, A.C.; Engels, E.; Gill, M.J.; Goedert, J.J.; Kirk, G.D.; D'Souza, G.; Bosch, R.J.; Brooks, J.T.; et al. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *54*, 1026–1034. [CrossRef] [PubMed]
2. Goldstone, S.E.; Kawalek, A.Z.; Huyett, J.W. Infrared Coagulator™: A Useful Tool for Treating Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis. Colon Rectum* **2005**, *48*, 1042–1054. [CrossRef] [PubMed]
3. Videla, S.; Darwich, L.; Cañadas, M.P.; Coll, J.; Piñol, M.; García-Cuyás, F.; Molina-Lopez, R.A.; Cobarsi, P.; Clotet, B.; Sirera, G.; et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex. Transm. Dis.* **2013**, *40*, 3–10. [CrossRef] [PubMed]
4. Sirera, G.; Videla, S.; Piñol, M.; Coll, J.; García-Cuyás, F.; Vela, S.; Cañadas, M.; Darwich, L.; Pérez, N.; Gel, S.; et al. Long-term effectiveness of infrared coagulation for the treatment of anal intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 in HIV-infected men and women. *AIDS* **2013**, *27*, 951–959. [CrossRef] [PubMed]
5. Jay, N.; Berry, J.M.; Hogeboom, C.J.; Holly, E.A.; Darragh, T.M.; Palefsky, J.M. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: Relationship to histopathology. *Dis. Colon Rectum* **1997**, *40*, 919–928. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269808> (accessed on 30 November 2020). [CrossRef] [PubMed]
6. Cranston, R.D.; Hirschowitz, S.L.; Cortina, G.; Moe, A.A. A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int. J. STD AIDS* **2008**, *19*, 118–120. [CrossRef] [PubMed]
7. Stier, E.A.; Goldstone, S.E.; Berry, J.M.; Panther, L.A.; Jay, N.; Krown, S.E.; Jeannette, L.; Joel, P. Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: An AIDS Malignancy Consortium pilot study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2008**, *47*, 56–61. [CrossRef] [PubMed]
8. Goldstone, R.N.; Goldstone, A.B.; Russ, J.; Goldstone, S.E. Long-term Follow-up of Infrared Coagulator Ablation of Anal High-Grade Dysplasia in Men Who Have Sex with Men. *Dis. Colon Rectum* **2011**, *54*, 1284–1292. [CrossRef] [PubMed]
9. Goldstone, S.E.; Lensing, S.Y.; Stier, E.A.; Darragh, T.; Lee, J.Y.; van Zante, A.; Jay, N.; Berry-Lawhorn, J.M.; Cranston, R.D.; Mitsuyasu, R.; et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial. *Clin. Infect. Dis.* **2019**, *68*, 1204–1212. Available online: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy615/5060387> (accessed on 21 November 2018). [CrossRef] [PubMed]
10. Weis, S.E.; Vecino, I.; Pogoda, J.M.; Susa, J.S. Treatment of High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia With Infrared Coagulation in a Primary Care Population of HIV-Infected Men and Women. *Dis. Colon Rectum* **2012**, *55*, 1236–1243. [CrossRef] [PubMed]

11. Burgos, J.; Curran, A.; Landolfi, S.; Guelar, A.; Miguel, L.; Dinares, M.; Villar, J.; Navarro, J.; Hernandez-Losa, J.; Falcó, V. Risk factors of high-grade anal intraepithelial neoplasia recurrence in HIV-infected MSM. *AIDS* **2017**, *31*, 1245–1252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Pineda, C.E.; Berry, J.M.; Jay, N.; Palefsky, J.M.; Welton, M.L. High-Resolution Anoscopy Targeted Surgical Destruction of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: A Ten-Year Experience. *Dis. Colon Rectum* **2008**, *51*, 829–837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

6.2.3 RESULTADOS ARTÍCULO 2

Características de los pacientes

Entre Enero de 2012 y Diciembre de 2015, 665 paciente infectados por el VIH fueron atendidos en nuestra consulta de Proctología dentro de la unidad de VIH, con al menos una citología realizada. Un total de 81 (12%, 95 IC: 10-15%) pacientes fueron diagnosticados de displasia anal de alto grado demostrada con biopsia dirigida por anoscopia y tratados posteriormente con Infrarrojos. De los 81, 16 eran mujeres (20%) y 65 hombres (80%) [60 (92%) Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y 5 (8%) Hombres que tienen sexo con mujeres (HSM)]. La edad media (DS) fue de 43,1 años (11,2 años) [mediana (rango): 44 años (42-77)]. La tabla 9 muestra las características basales de la población de estudio.

Las características basales del grupo de hombres según su orientación sexual (60 HSH y 5 HSM) fueron: años [mediana (rango)]: 41 (24-77) / 54 (45/62); tiempo de evolución del VIH [mediana (rango)]: 6 (5-26) / 4 (0-30); pacientes con tratamiento antiretroviral [n (%): 53 (88,3%) / 5 (100%); carga viral (<50 copias/ml) [n(%): 47 (78,3%) / 4 (80%); recuento CD4 nadir (<200 células/ μ L) [n(%): 21 (35%) / 4 (80%); hepatitis C [n(%): 8 (13,3%) / 2 (40%).

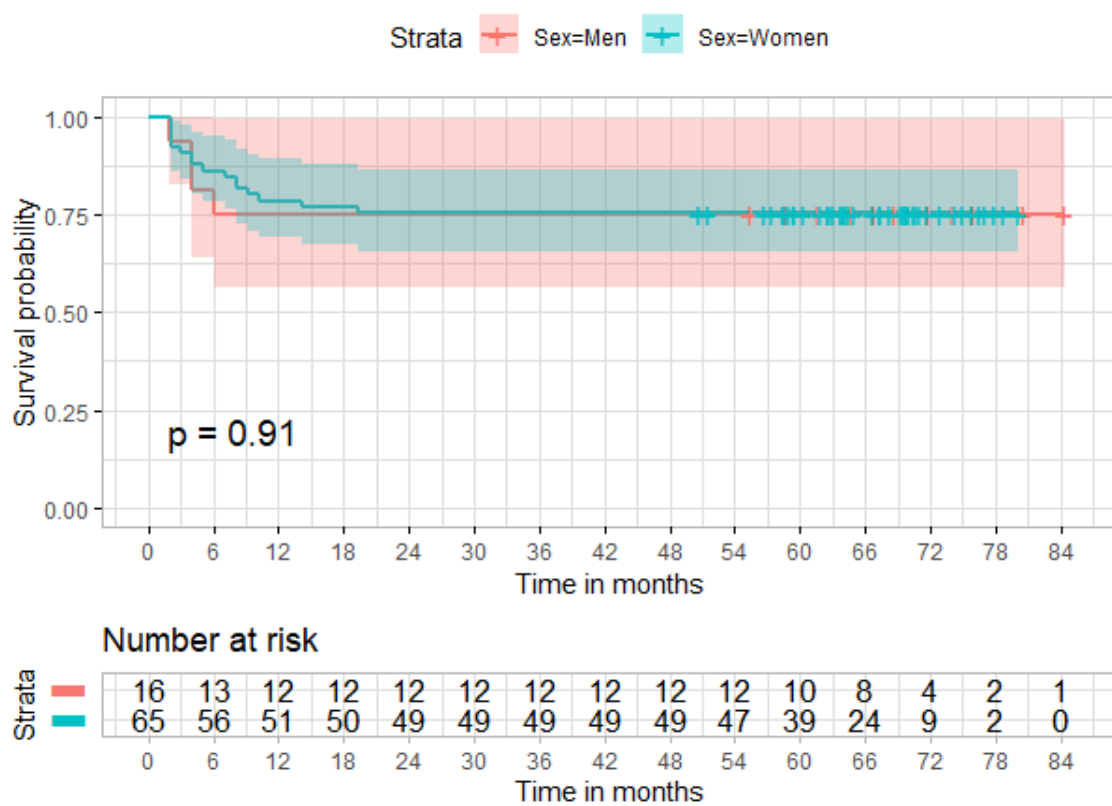
Efectividad de la coagulación infrarroja: recidiva de la displasia anal de alto grado

Un total de 81 pacientes fueron diagnosticados de displasia anal de alto grado (16 mujeres (15%) y 65 hombres (85%)) probada con biopsia dirigida mediante anoscopia y posteriormente tratados con infrarrojos. El tiempo medio (rango) de seguimiento fue de 55 meses (33-71 meses). La incidencia acumulada de recidiva de displasia de alto grado tras tratamiento con infrarrojos fue del 25% (20/81, 95%IC: 17-35%): 25% en mujeres (4/16, 95%IC: 10-50%) y 25% en hombres (16/65, 95%IC: 19-57%). El tiempo medio (rango) de recidiva (meses) fue de 6 meses (4-19): 4 meses (2-6) en mujeres y 6 meses (2-19) en hombres. La imagen 19 muestra la probabilidad de permanecer libre de displasia de alto grado por género según la curva de Kaplan-Meier.

Tabla 9. Características epidemiológicas
*Rango (valores mínimo-máximo).

Características basales	Población estudio n=81	Mujeres n=16	Hombres n=65	p-valor
Años				
Mediana (Rango*)	44 (24-77)	46,5 (24-59)	43 (24-77)	0,425
Tiempo evolució VIH (años)				
Media (Rango*)	5 [0 – 30]	23 [5 – 30]	4 [0 – 30]	<0,001
Terapia antiretroviral				
Sí (%)	73/81 (90%)	15/16 (94%)	58/65 (89%)	0,503
Carga viral (copias/mL)				
Zenit [media (DS)]	142.064 (243.485)	59.063 (79.322)	162.495 (265.490)	0,129
actual [media (DS)]	7.1250 (22050)	5.343 (18.381)	7.565 (22.970)	0,72
<50 HIV RNA [n (%)]	62/81 (76,5%)	11/16 (68,8%)	51/65 (78,5%)	0,302
Recuento CD4 /uL				
actual [media (DS)]	572 (250)	482 (252)	594 (247)	0,108
Nadir [media (DS)]	246 (170)	182 (159)	261 (169)	0,096
Nadir <200 cel/μL [n (%)]	35/81 (43%)	10/16 (63%)	25/65 (39%)	0,073
Hepatitis C				
[sí, n (%)]	20/81 (24,7%)	10/16 (62,5 %)	10/65 (15,4%)	<0,001

Imágen 24. Curvas de Kaplan-Meier separado por sexos



Se visualizaron en la anoscopia basal un total de 101 lesiones anales en 81 pacientes. Todas las mujeres tenían una única lesión, así como el 30% de los hombres (19/64). En la recidiva, se visualiaron 26 lesiones en 20 pacientes: un 50% (2/4) de las mujeres y un 6% (1/16) de los hombres tenían más de una lesión.

Resultados citológicos y de biopsia en el canal anal y en el cérvix basal y en la recidiva

Podemos ver la concordancia entre la citología y la biopsia diagnósticas en la tabla 10. Todos los pacientes (n=81) con una citología anormal (ASCUS, LSIL o HSIL) y una lesión diagnosticada en la anoscopia de alta resolución tuvieron una biopsia de AIN 2 (61 pacientes, 75%, 95%CI: 65-83%) o AIN 3 (20 pacientes, 25%, 95%CI: 17-35%).

En el canal anal al inicio del estudio, los resultados citológicos en las mujeres infectadas por VIH (n=16) fueron: ASCUS 6% (5/16), LSIL 31% (5/16), HSIL 63% (10/16); y en los hombres infectados por VIH (n=65): ASCUS 8% (5/65), LSIL 59% (38/65), 34% HSIL (22/65), p-valor: 0,106.

Los resultados histológicos tomados en la primera biopsia mediante anoscopia en las mujeres fueron: 63% (10/16) AIN 2 y 38% (AIN 3); y en los hombres: 79% (51/65) AIN 2 y 22% (14/65) AIN 3, p-valor: 0,158.

En la citología diagnóstica de recidiva, los resultados citológicos fueron en las mujeres (n=4): LSIL 25% (1/4), HSIL 75 % (3/4), ningún ASCUS detectado; y en los hombres (16): ASCUS 6% (1/16), LSIL 31% (5/16); HSIL 63% (10/16).

Las biopsias tomadas en el diagnóstico de la recidiva de la mujeres fue: AIN 2 50% (2/4) y AIN 3 50% (2/2); en los hombres: AIN 2 63 % (10/16) y AIN 3 38% (6/16).

En el cérvix, la citología (en el mismo año que la citología anal basal) estuvo disponible en el 100% de las mujeres analizadas. Los resultados fueron: ASCUS 12% (2/16), LSIL 38% (6/16), LSIL 50% (8/16), HSIL 13% (2/16) y normal 13% (2/16). Las cuatro mujeres que recidivaron tras ser tratadas por displasia anal de alto grado tenían, todas ellas, al menos un episodio de displasia cervical en su historia (citologías cervicales previas a la citología anal basal). La tabla 11 muestra la correlación entre el canal anal y el cérvix en las mujeres del estudio, diferenciando aquellas que recidivaron en la displasia anal de alto grado y las que no.

Tabla 10. Concordancia entre citología y biopsia diagnóstica

Concordancia cito-histológica	Resultados Biopsia	
	AIN 2	AIN 3
Citología inicial (n=81)		
ASCUS (n= 6)	5 (83%)	1(17%)
LSIL (n=43)	32 (74%)	11 (26%)
HSIL (n=32)	24 (75%)	8 (25%)
Citología recidiva (n=20)		
ASCUS (n=1)	1 (100%)	
LSIL (n=6)	4 (67%)	2 (33%)
HSIL (n= 13)	7 (54%)	6 (46%)

Tabla 11. Correlación entre el canal anal y el cérvix en las mujeres del estudio, diferenciando aquellas que recidivaron en la displasia anal de alto grado y las que no.

		Patología cervical histórica			
		% (n)			
Canal anal	No recidiva (n=12)	Normal	ASCUS	LSIL	HSIL
			17% (2)	25% (3)	58% (7)
	Recidiva (n=4)	0% (0)	25% (1)	25% (1)	50% (2)

Tabla 12. Resultados de la citología basal de hombres y mujeres

	ASCUS	LSIL	HSIL
Mujeres (n=16)	6% (1)	31% (5)	63% (10)
Hombres (n=65)	8% (5)	59% (38)	34% (22)

Tabla 13. Resultados de la citología en la recidiva de hombres y mujeres

	ASCUS	LSIL	HSIL
Mujeres (n=4)	0% (0)	25% (1)	75% (3)
Hombres (n=16)	6% (1)	31% (5)	63% (10)

Tabla 13. Resultados de la biopsia basal de hombres y mujeres

	AIN 2	AIN 3
Mujeres (n=16)	63% (10)	38% (6)
Hombres (n=65)	79% (51)	22% (14)

Tabla 14. Resultados de la biopsia en la recidiva de hombres y mujeres

	AIN 2	AIN 3
Mujeres (n=4)	50% (2)	50% (2)
Hombres (n=16)	63% (10)	38% (6)

Infección por el virus del papiloma humano

Al inicio del estudio, el 83% de los pacientes (67/81) tenía muestra disponible para la detección de la infección por VPH (12 mujeres y 55 hombres). Se detectó infección por VPH en todos los pacientes a excepción de 2 (1 hombre y una mujer). En 5 pacientes se demostró una infección simple por el VPH (4 mujeres y 1 hombre), es decir por un solo genotipo de VPH. Sin embargo, 60 pacientes (7 mujeres y 53 hombres) tuvieron una infección por múltiples genotipos, p-valor: 0,160. El genotipo más frecuente fue el VPH 16, en el 40% de los hombres y el 50% de las mujeres. Las imágenes 25 y 25 muestran las tablas de prevalencias de la infección por VPH y sus genotipos distribuidos por género y especificando en aquellos pacientes que presentaron recidiva o no tras ser tratados por displasia anal de alto grado con infrarrojos.

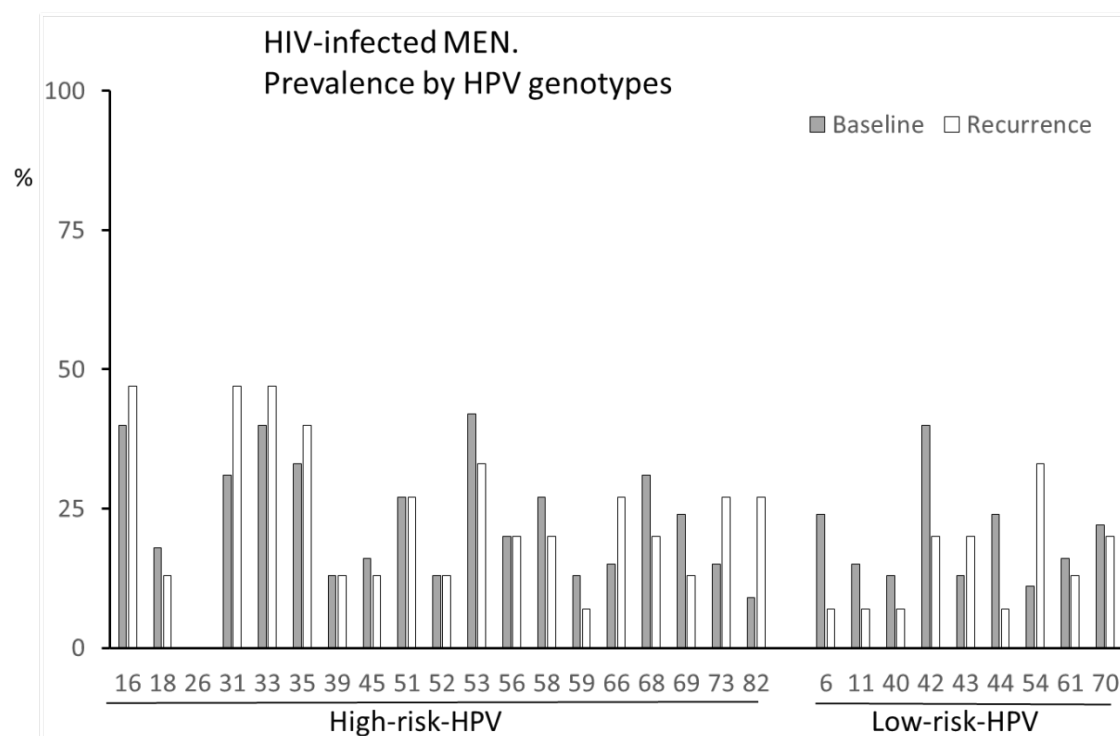
Las mujeres presentaron un número más bajo de genotipos de VPH (media (DS)) en el canal anal en comparación con los hombres: 3,8 (2,7) en comparación a 6,1 (3,1), p-valor 0,027. El VPH 16 fue el más prevalente en el canal anal en la citología basal: 50% de las mujeres (6/12, 95%IC: 25-75%) y 40% de los hombres (22/55, 95%IC: 29-54%). P-valor: 0,287.

En la recidiva, el 90% de los pacientes tenían muestras disponibles para la detección de la infección por VPH (3 mujeres y 15 hombres). Se demostró infección por VPH en el 100% de los pacientes. Todos ellos tenían infección múltiple por diferentes genotipos de VPH. La distribución de los diferentes genotipos de VPH fue similar a la de la citología basal inicial. Los hombres continuaban teniendo un número más alto de media (DS) de genotipos diferentes que las mujeres: 4,7 (1,5) en comparación con 3,59 (2,3). P-valor: 0,398. El VPH 16 fue el más prevalente de los genotipos: 100% de las mujeres (95%IC: 44-100%) y 47% de los hombres (95%IC: 25-70%).

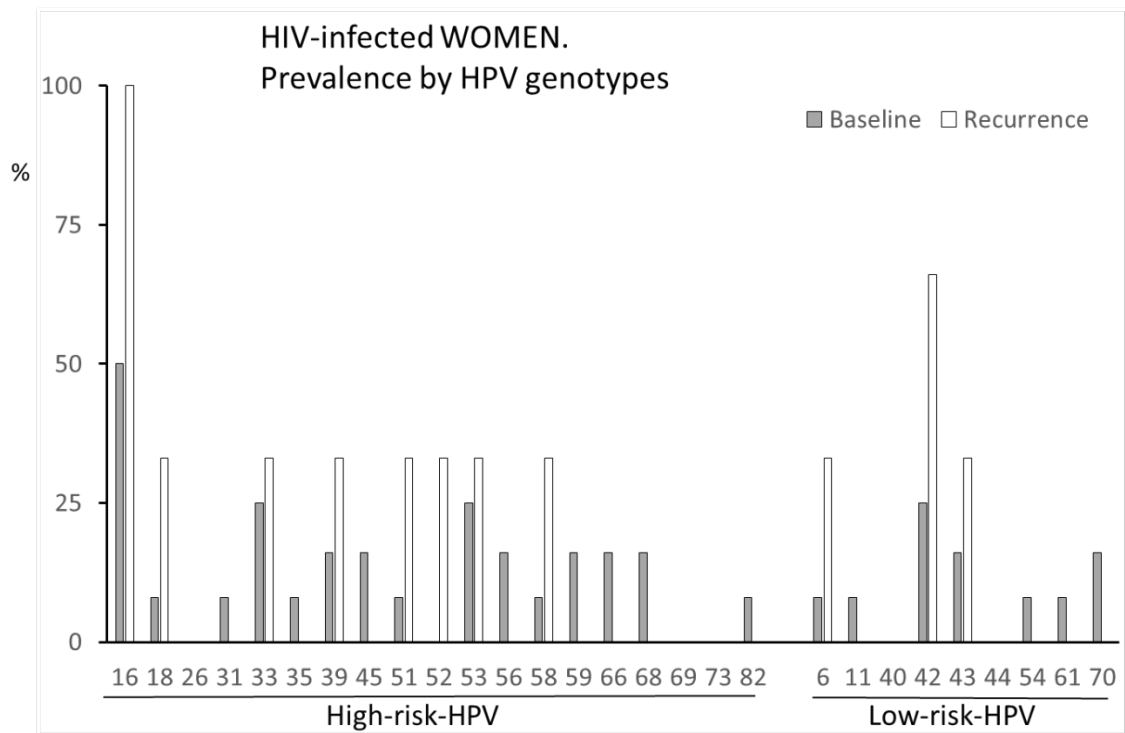
Efectos adversos relacionados con la coagulación infrarroja

No se ha reportado ninguna complicación grave secundaria al tratamiento con infrarrojos. La proctalgia es el efecto adverso más frecuentemente referido por los pacientes. Así mismo, tampoco se han reportado efectos adversos por la obtención de muestras mediante anoscopia.

Imagen 25. Prevalencia de los genotipos VPH en el canal anal de los hombres, tanto en la citología basal como en la recidiva. Resultados del segundo artículo[109].



Imágen 26. Prevalencia de los genotipos VPH en el canal anal de las mujeres, tanto en



la citología basal como en la recidiva. Resultados del segundo artículo[109].

8. DISCUSIÓN

8.1. DISCUSIÓN ARTÍCULO 1

El tratamiento de la displasia anal de alto grado sigue siendo controvertido. Existen muchas opciones descritas en la literatura, pero no existe ningún acuerdo entre expertos para decidir cual de ellos se erige como el mejor para controlar esta enfermedad. El tratamiento con coagulación infrarroja es un método útil y seguro para tratar la displasia de canal anal y evitar la progresión a carcinoma escamoso anal [110]. Como hemos visto en esta revisión, el tratamiento con infrarrojos es un tratamiento seguro con unos índices de recidiva entre el 10 y el 38% según las series publicadas. Debido a esta razón un seguimiento estrecho es necesario para el control de la enfermedad.

Otras técnicas ablativas como la coagulación con electrocauterio puede ser también una buena opción. Un estudio de 232 HSH [86] (132 VIH positivos y 100 HIV negativos) demostró un 75-85% de regresión de lesiones tras el primer tratamiento pero con una recidiva del 61-53% respectivamente en el seguimiento. Finalmente, un paciente evolucionó a Carcinoma de células escamosas de ano. Pineda et al. [110] presentó en 2008 una serie de 197 pacientes tratados con electrocoagulación, mostrando un 57% de recidiva tras el tratamiento con un seguimiento de hasta 19 meses. 46 de los pacientes (18,7%) necesitó tratamientos repetitivos por persistencia de la enfermedad. A pesar del tratamiento, 3 pacientes desarrollaron carcinoma escamoso anal. Las complicaciones más frecuentes descritas en 9 pacientes (4%) fueron: sangrado leve, fisura y estenosis anales. En otro estudio de Burgos et al. [111] con 83 pacientes tratados con electrocoagulación por displasia anal de alto grado, todos ellos HSH VIH positivos, y seguidos con una media de 12,1 meses, observaron un 32% de respuesta completa, un 33% de respuesta parcial y 33% de persistencia de la enfermedad inalterada. De los pacientes que respondieron se observó una recidiva del 25,4% tras 29,9 meses de seguimiento. Afortunadamente ningún paciente evolucionó a una histología maligna.

La radiofrecuencia es otra terapia disponible, dentro de los tratamientos ablativos, que se basa en la similitud que existe con el esófago de Barrett. Precisa realizarse bajo sedación y con anestesia local. Goldstone et al. Publicaron en 2017 [112] sus resultados tras tratar a 10 pacientes, que a pesar de ser buenos: eficacias (con biopsia demostrada) del 60% a los 3 meses, 90% a los 6 meses y 100% a los 12 meses; los efectos adversos descritos fueron frecuentes y potencialmente graves: 100% de dolor postratamiento, 70% de sangrado, 70% de incontinencia fecal recuperable, 10% de trombosis hemorroidal y 10% de estenosis anal.

Sobre la crioterapia, existe poca bibliografía. Tiene baja profundidad de penetración y no causa cicatrización. En 2008 141 paciente fueron tratados por Nathan et al. [113] con una eficacia del 63% a los 12 meses postratamiento.

El uso de ácido Tricloroacético (TCA) puede ser una opción razonable para lesiones displásicas. Se trata de una terapia citotóxica de aplicación tópica que es aplicada directamente sobre las lesiones y dirigida mediante anoscopia de alta resolución en diferentes sesiones, normalmente 3 o 4, separadas en intervalos de 1-2 meses. A diferencia de otras terapias tópicas depende del médico y no del paciente para su aplicación. Se han descrito porcentajes de regresión de las lesiones entre un 71-79%, con biopsia comprobada de LSIL o normal posteriormente al tratamiento [114], [115]. En el estudio de Singh et al. En 2009, que incluye un total de 29 pacientes se observa un 61% de resolución de la displasia de alto grado, concretamente observaron un 32% de respuesta completa y un 29% de respuesta parcial. A pesar de estos buenos resultados iniciales, el 72% de los pacientes presentaron una recidiva a los 6 meses. Si bien es cierto, presenta, además, como ventaja, un bajo coste y pocos efectos adversos.

Otras terapias tópicas como el imiquimod, el 5-FU o el cidofovir dependen del propio paciente para su aplicación y suelen ser tratamientos largos que perduran en el tiempo (normalmente durante semanas o meses). Los efectos adversos suelen ser molestos para el paciente (irritación, quemazón, erosiones/ulceraciones) y precipitar el abandono del tratamiento. El imiquimod 5% se trata de un inmumodulador que activa la inmunidad celular y humoral que provoca la regresión de la lesión displásica y puede prevenir la recurrencia. Fox et al. En 2010 [116] presentó su experiencia con 64 pacientes, de los cuales completaron el tratamiento 53 de ellos, 28 pacientes tomaron la rama de medicación activa y 25 la rama placebo. Tras 6 meses se observó un 43% de resolución o regresión, a diferencia del 4% en el brazo placebo. El 61% de ellos presentaba una respuesta mantenida a los 36 meses. El 5-Fluorouracilo 2,5% es un análogo de la pirimidina e inhibe la síntesis de DNA inhibiendo la timidilato sintasa. Richel et al. [117] en 2010 trató a 46 pacientes con 5-FU y a los 6 meses del tratamiento un 57% de ellos presentaba respuesta (39% completa y 17% parcial), aunque otro 37% no presentó respuesta alguna. A los 6 meses posteriores se observó una recidiva del 50%. A pesar de que el 85% de los pacientes presentaron efectos adversos, solo 2 pararon el tratamiento. Por último, el cidofovir 1% tiene actividad antiviral directa. Y a pesar de ser mejor tolerado, no es muy utilizado por su precio y por no existir presentación tópica en el mercado. En 2013, Stier et al. [118] presentó a 24 hombres y 9 mujeres tratados con cidofovir, el 79% completó el tratamiento mostrando respuesta el 51% de ellos (15% completa y 36% parcial). El 21% se presentaba estable y un 6% progresaron.

Como resaltábamos previamente, la mayoría de los estudios están enfocados en pacientes hombres VIH positivos (especialmente HSH), y poco se sabe al respecto de las mujeres que conviven con el VIH, ya que hay pocos datos publicados. Estudios futuros deberían incluir series de mujeres VIH positivas, para así, poder saber más sobre la utilidad de estos programas de cribado y tratamiento de displasia anal de alto grado y su influencia en la historia natural de la infección por VPH y la progresión a cáncer anal.

Además, otras poblaciones en riesgo de desarrollar cáncer anal como aquellos con inmunodepresión iatrogénica (como los transplantados de órganos sólidos y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con tratamientos largos con corticosteroides) deberían ser considerado.

Pocos estudios publicados hasta la fecha de este artículo reportan datos en cuanto a la calidad de vida de estos pacientes después del tratamiento. La forma de reportar los efectos adversos es pobre y no está estandarizado. Esto también debería estar evaluado, pues podría ser tomado en cuenta a la hora de decidir el tratamiento a utilizar.

Hasta donde sabemos, esta es la primera revisión sistemática de la literatura que se ha hecho en este tema, coagulación infrarroja para el tratamiento de displasia anal de alto grado, siguiendo la metodología PRISMA. Sin embargo, el presente estudio tiene algunas limitaciones. Los estudios que han sido incluidos son muy heterogéneos. Algunos incluyen solo pacientes infectados por el VIH, otros hombres y mujeres VIH positivos y otros tan solo HSH, incluso HSH VIH negativos. Además, mientras algunos incluyen pacientes con enfermedad limitada, otros incluyen pacientes con enfermedad más extensa en el canal anal. También, ningún estudio correlaciona la respuesta externa de displasia anal de alto grado con la coagulación infrarroja. Poca información es dada en los diferentes estudios en cuanto a la incontinencia fecal desarrollada después del tratamiento.

En esta revisión la mayoría de las series publicadas tienen un seguimiento mayor a un año, a excepción de la de Cranston[81]. En su serie, el intervalo medio entre el tratamiento con infrarrojos y el seguimiento con biopsia para demostrar la eficacia del tratamiento fue de 140 días (4,7 meses, rango 37-831). En este caso, es difícil de diferenciar si el 36% de ineficacia de la coagulación con infrarrojos es debido a recidiva o a persistencia de la enfermedad.

Un aspecto para destacar que hemos observado tras la revisión sistemática de la literatura es la falta de artículos sobre las diferentes opciones de tratamiento para la displasia anal de alto grado, en general. Más estudios prospectivos aleatorizados deberían ser diseñados para determinar la técnica más apropiada para el tratamiento de esta enfermedad. Los infrarrojos son una técnica útil, pero también las terapias tópicas como el tricloroacético, fluorouracilo e imiquimod, o otras terapias ablativas como la crioterapia, laser o electrocauterio, tienen que ser tomadas en cuenta.

8.2. DISCUSIÓN ARTÍCULO 2

La displasia anal de alto grado (AIN II-III) es una patología prevalente en la población de pacientes que conviven con el VIH. Su tratamiento es una necesidad médica insatisfecha. De hecho, la recidiva tras el tratamiento de la displasia de alto grado en el canal anal después del tratamiento es un reto para el facultativo que trata de cuidar a estos pacientes. En nuestro estudio basado en pacientes infectados por el VIH con un seguimiento largo (mínimo de 3 años), hemos encontrado la misma incidencia acumulada de displasia anal de alto grado tras el tratamiento con infrarrojos en ambos sexos (25%). Esta cifra en hombres que conviven con el VIH es similar a la de otros autores [80], [81], [83], [84], [106]. Se han publicado incidencias de recidiva tras el tratamiento altas tras ser tratados con infrarrojos, entre 12,5 y 38%, [8], [80], [81], [83], [84], [106], y recientemente se ha reportado un 53,3% de recidiva a los 2 años en una cohorte de 100 HSH [111]. Estos resultados están basados básicamente en HSH VIH positivos. Entre las mujeres VIH, cabe señalar que la prevalencia de displasia anal de alto grado probada por biopsia en el canal anal fue mayor que el cérvix.

Aunque en nuestros resultados previos (publicados en 2013) sobre la incidencia acumulada estimada de recidiva de displasia anal de alto grado difieren parcialmente de los publicados ahora, los intervalos de confianza se solapan (12,5%, 95%IC: 6-24 versus 25%, 95%IC: 17-35%). Algunas explicaciones posibles para este resultado pueden recaer sobre la experiencia, en el entrenamiento, para manejar estas lesiones entre los dos periodos. El estudio previo abarca los primeros años de nuestra experiencia. Otra explicación puede ser por el tamaño muestral de pacientes controlados en cada periodo de estudio de nuestra consulta de proctología.

Es de destacar que nuestro estudio muestra resultados de mujeres infectadas por displasia anal de alto grado. Los resultados en la incidencia de la recidiva de esta patología en el canal anal tras ser tratada con infrarrojos en mujeres infectadas por VIH

deben tenerse en cuenta en comparación con los resultados del canal anal en hombres infectados por el VIH y con respecto a los resultados cervicales de las mismas mujeres.

La incidencia de la recidiva de la displasia anal de alto grado es mayor que la reportada previamente (63% vs. 13%)[111]. Por el otro lado, la prevalencia de VPH 16 en el canal anal en esta cohorte fue alta, especialmente en las mujeres tratadas por displasia anal de alto grado donde fue del 50%, llegando al 100% en el caso de las mujeres que presentaron una recidiva de displasia anal de alto grado. Esto puede explicar los altos índices de displasia de alto grado hallados en las citologías y biopsias anales de las mujeres comparadas con los hombres. De hecho, las mujeres presentaban mayores grados de displasia que los hombres (expresado como más LSIL y HSIL en la citología y mayores tasas de AIN 3 en la biopsia). De la misma forma, se vio una tendencia a una mayor recidiva, pero sin conseguir significación estadística.

Es importante fijarse en la historia ginecológica previa de las mujeres que tratamos por displasia anal de alto grado, pues nos puede poner en evidencia aquellas pacientes que puedan tener mayor tendencia a la recidiva. Por ejemplo, las pacientes que fueron tratadas por displasia de alto grado en el canal anal, al revisar las citologías cervicales previas, ninguna presentaba una displasia cervical de alto grado. Y viceversa, al identificar las citologías cervicales de las pacientes que presentaron una recidiva en el canal anal, ninguna de las pacientes presentó una citología cervical normal en ninguna ocasión y había mayor tendencia a presentar también displasia cervical de alto grado.

Así pues, debemos tener siempre en cuenta los tratamientos que se hallan podido hacer estas mujeres a nivel cervical y conocer las citologías ginecológicas previas.

Debería remarcarse, de todas maneras, que el grupo de mujeres VIH positivas de nuestro estudio tienen unas características diferentes (factores de riesgo), en comparación con los hombres, que pueden tener un importante papel en los resultados. Por ejemplo, vemos como nuestras mujeres presentan un tiempo mayor de evolución

en la infección por el VIH, que además se asocia a un peor estado inmunológico. Pues cuando observamos los recuentos de CD4 históricos (CD4 nadir) vemos que tienen menos niveles de estas células en sangre, tanto en la analítica basal más próxima al diagnóstico de displasia anal de alto grado, como el recuento más bajo histórico, nadir. Además, otros datos para evaluar este efecto son los mayores índices de coinfección por VHC. Las mujeres, en comparación a los hombres de nuestra cohorte, tienen más infección por el virus de la hepatitis C (62,5% en contraposición al 15,4% de los hombres). A pesar de esto, según nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se describen estas diferencias entre hombres y mujeres que conviven con el VIH.

Se han asociado diferentes factores de riesgo a la recidiva de displasia de alto grado: En un estudio de Burgos et al. [111] que evalúa a 100 HSH, se describe un 53,5% de recidiva a los 2 años identifican algunos factores de riesgo que pueden llevar a esta recidiva de la displasia anal de alto grado, como por ejemplo: el recuento de células CD4 nadir <200 células/ μ L, la presencia de anticuerpos contra la hepatitis C y lesiones que afectan al menos a 2 octantes de la circunferencia. En mujeres, los factores de riesgo asociados a displasia de alto grado descritos previamente eran: lesión intraepitelial escamosa cervical e infección anal por VPH 16 [119]. Heard et al [120] publicó en 2015 un estudio donde siguió a 171 mujeres infectadas por VIH y diagnosticó un 12,9% de displasia anal de alto grado e identificó los mismos factores de riesgo. El VPH 16 es un factor de riesgo independiente de displasia anal de alto grado [113] y de su recidiva [114], ya que también se presenta como factor de riesgo en la displasia cervical [122]. En nuestro estudio vemos como las mujeres presentan en mayor grado infección por el VPH 16. A nuestro conocimiento, no hay estudio que evalúe factores de riesgo de la recidiva de displasia anal en mujeres.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de nuestra muestra de mujeres es relativamente menor en comparación con los hombres. A pesar de que se encontraron fuertes asociaciones entre ambas poblaciones, alcanzando la significación estadística, el tamaño de la muestra puede sobreestimar o subestimar los resultados encontrados. En segundo lugar, nuestro estudio reporta una experiencia de un solo centro y está limitada a nuestro protocolo de programa de cribado para la prevención del cáncer anal. Aunque es similar a otros autores[110] difiere de otros centros de nuestra región y puede tener una aplicabilidad limitada. Sin embargo, pensamos que nuestros hallazgos se pueden generalizar a otras poblaciones. En tercer lugar, es posible que hayamos perdido algunos casos de displasia anal debido a que el primer paso en nuestro programa de cribado se realiza mediante análisis citológicos. Finalmente, hemos registrado el número de lesiones que se encontraron en la anoscopia de alta resolución, pero no el tamaño real de cada lesión. Por otro lado, nuestro estudio también tiene fortalezas. Es el primer estudio que incluyó mujeres infectadas por el VIH y datos relativos a sus antecedentes ginecológicos y la infección por VIH/VPH.

Las diferencias entre los hombres y las mujeres VIH positivos en la historia natural de la infección por VPH en el canal anal no están aún bien descritas. Nuestra hipótesis es que las mujeres tienen una infección por VPH clínicamente más agresiva y, en consecuencia, una tendencia a recidivar con más frecuencia que los hombres después del tratamiento de displasia anal de alto grado. El ambiente hormonal podría tener un papel importante en estos casos, como se ve en otras patologías como la incontinencia fecal. Otro grupos de investigación, cómo el de Hsuh et al. [123], están trabajando en esta dirección tratando de definir el papel del sexo hormonal en una población de HSH, con hallazgos realmente sorprendentes como el hecho de que la testosterona sérica y el estradiol modifican el riesgo de infección anal por VPH 16 y HPV 18, pero sólo el estradiol influye en el riesgo de displasia anal de alto grado a nivel histológico [124]. Esta línea de investigación hormonal es ciertamente interesante y puede ayudar a explicar las diferencias halladas en nuestro trabajo. Indagar sobre el

efecto de las hormonas sexuales podría esclarecerlo y ayudarnos a identificar mejor a los pacientes con mayor riesgo a desarrollar displasia anal y posteriormente un cáncer escamoso anal. En este mismo sentido, sería interesante indagar en el efecto que tienen las hormonas sexuales en la etapa de la perimenopausia en las mujeres, e identificar su relación con el desarrollo displasia anal incluso cervical. Más investigaciones son necesarias para confirmar la hipótesis hormonal que podría modificar la historia natural de la HPV-infección.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, nuestra muestra de mujeres es relativamente baja comparada con la de hombres. Si bien es cierto, algunas de las asociaciones halladas en nuestro trabajo han demostrado una significancia estadística fuerte.

Segundo, nuestro estudio se basa en la experiencia de un solo centro y está ligado a nuestro protocolo de cribado para la prevención del cáncer de canal anal, que se basa en la citología anual y la realización de anoscopia de alta resolución en caso de esta salir alterada. Aunque es similar al protocolo seguido por otros autores [85], difiere del de otros centros de nuestra región y puede limitar la aplicabilidad generalizada. Otros centros optan por realizar citología y anoscopia de alta resolución en un mismo tiempo, así minimizando la posibilidad de que se escape algún caso de displasia de alto grado por un resultado negativamente falso de la citología. Aún y así, creemos que nuestros resultados pueden ser generalizados a otras poblaciones.

Tercero, quizás podamos haber perdido algunos casos de displasia de alto grado anal después del tratamiento con infrarrojos debido a registros incompletos al ser un análisis retrospectivo de nuestra base de datos. Finalmente, en la base de datos hemos registrado la cantidad de lesiones diagnosticadas durante la exploración con anoscopia de alta resolución, pero no el tamaño real de dichas lesiones.

A pesar de eso, nuestro estudio tiene algunos rasgos que le otorgan fuerza. Es el primer estudio que incluye mujeres VIH infectadas y datos que vinculan su historia

ginecológica a la infección VIH/VPH anal, comparándolas con los hombres bajo las mismas características. Se ha conseguido encontrar diferencias estadísticamente significativas que aportan información valiosa a la literatura sobre las mujeres VIH.

LINEAS DE FUTURO

Este trabajo está englobado en una línea de investigación dentro del grupo para el estudio de la coinfección por VIH y VPH. Durante el desarrollo de este han surgido otras preguntas y retos que podrían ser también objetivo de futuras líneas de investigación:

- Desarrollar ensayos clínicos para evaluar la eficacia de combinación de terapias (coagulación con infrarrojos combinada con otras técnicas tópicas como ácido tricloroacético) para intentar reducir la recidiva postratamiento de la displasia anal de alto grado
- Evaluar la efectividad de la vacunación por el virus del papiloma humano en pacientes postratamiento por displasia anal de alto grado en cuanto a la disminución de la recidiva.
- Estudiar el microbioma anal e identificar el papel que pueda tener para desarrollar displasia o recaer posteriormente al tratamiento, y así identificar otros posibles factores de riesgo.
- Por último, se precisan estudios para evaluar la evolución de la displasia anal en el tiempo y así poder definir la utilidad de los programas de cribado y hasta que edad deberían seguir realizándose.

CONCLUSIONES

Conclusión principal:

Destacamos la importancia de realizar un seguimiento con citologías y anoscopias de alta resolución en las mujeres que conviven con VIH de forma regular para un correcto diagnóstico con el fin de prevenir el desarrollo de cáncer anal.

Conclusiones secundarias:

1. El tratamiento con infrarrojos es una terapia válida para el tratamiento de la displasia anal de alto grado y puede ayudar a la prevención del cáncer anal. (ARTÍCULO 1)
2. La recidiva de la displasia anal de alto grado tras el tratamiento de displasia anal de alto grado es frecuente después del tratamiento con infrarrojos en ambos sexos. (ARTÍCULO 2)
3. Las mujeres presentan una infección por el virus del papiloma humano clínicamente más desfavorable (mayor grado de displasia anal a nivel citológico e histológico) que los hombres. (ARTÍCULO 2)
4. Es importante considerar la historia ginecológica para determinar el riesgo de recidiva que presentan las mujeres VIH positivas, pues la mayoría de las mujeres que recidivan tras el tratamiento de displasia anal presentan o han presentado displasia cervical. (ARTÍCULO 2)

1. ANEXOS: ARTÍCULOS DE SOPORTE

7.1 ARTÍCULO SOPORTE 1

ROUTINE SCREENING OF ANAL CYTOLOGY IN PERSONS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND THE IMPACT ON INVASIVE ANAL CANCER; A PROSPECTIVE COHORT STUDY.

B. Revollo, S. Videla, JM Llibre, R. Paredes, M. Piñol, F. García-Cuyás, A. Ornelas, J. Puig, D. Parés, **J. Corral**, B. Clotet, , G. Sirera

Clinical Infectious Diseases 2019

Factor de impacto: 9.055

7.1.1 RESUMEN ARTÍCULO SOPORTE 1

ANTECEDENTES

La eficacia de los programas de cribado para prevenir el cáncer anal en personas con infección por VIH-1 no está clara.

METODOLOGÍA

Para examinar el impacto de los programas de cribado para la detección de precursores del cáncer anal en la incidencia de casos de carcinoma de células escamosas invasor anal (CCEIA) en personas con VIH-1, hemos realizado un estudio retrospectivo basado en una cohorte prospectiva de un solo centro en la unidad de VIH desde enero de 2005 en adelante. Todos los participantes fueron invitados a participar en un programa de cribado para la prevención del cáncer anal. Estimamos la incidencia del CCEI y realizamos un análisis comparativo entre los sujetos que aceptaron ser parte del programa de cribado (grupo cribado) y aquellos que no aceptaron participar (grupo no cribado). Para reducir cualquier sesgo de selección, se aplicó un análisis de puntuación de propensión.

RESULTADOS

Incluimos 3111 personas con VIH-1 (1596 hombres que tenían sexo con hombres (HSH), 888 hombres que tenían sexo con mujeres (HSM) y 627 mujeres, edad media 41 años), con una media de seguimiento de 4,7 años (14 595 pacientes-año de seguimiento). 1691 (54%) formaron parte del grupo cribado. 10 pacientes en total se diagnosticaron de CCEI: 2 (ambos HSH) en el grupo de cribado y 8 (4 HSH, 2 HSM y 2 M) en el grupo no cribado. La incidencia de CCEIA fue de 21,9 (95% CI, 2.7-70,3) y 107,0 (95% CI, 46,2-202,0) por 100.000 personas-año, respectivamente. Después de un ajuste

por análisis de puntuación de propensión, la diferencia fue significativa en favor del grupo de cribado (hazard ratio, 0,17 CI, 0,03-0,86).

CONCLUSIONES

El número de casos de CCEIA fue significativamente menor en personas con VIH que participaron en un programa de cribado basado en citología anal. Estos resultados deberían ser validados en un ensayo clínico aleatorizado.

Routine Screening of Anal Cytology in Persons With Human Immunodeficiency Virus and the Impact on Invasive Anal Cancer: A Prospective Cohort Study

Boris Revollo,^{1,2,3,a} Sebastián Videla,^{3,4,a} Josep M. Llibre,^{1,3} Roger Paredes,^{1,3,5,6} Marta Piñol,⁷ Francesc García-Cuyàs,⁷ Arelly Ornelas,³ Jordi Puig,³ David Parés,⁷ Javier Corral,⁷ Bonaventura Clotet,^{1,3,5,6} and Guillem Sirera^{1,3}

¹Infectious Diseases Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Catalonia, Spain; ²Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Catalonia, Spain; ³Fight AIDS Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Catalonia, Spain; ⁴Clinical Research Support Unit, Clinical Pharmacology Department, Bellvitge University Hospital/Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL)/University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; ⁵IrsiCaixa AIDS Research Institute, Badalona, Catalonia, Spain; ⁶Universitat de Vic-UCC, Vic, Catalonia, Spain; ⁷Department of Surgery, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Catalonia, Spain.

(See the Editorial Commentary by Bonnez on pages 400–2.)

Background. The efficacy of screening programs to prevent anal cancer in persons with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) is unclear.

Methods. To examine the impact of a screening program to detect anal cancer precursors on the incidence of cases of invasive anal squamous-cell carcinoma (IASCC) in persons with HIV-1, we performed a single-center, retrospective analysis of a prospective cohort of outpatients with HIV-1 attending a reference HIV unit from January 2005 onward. All participants were invited to participate in a continued structured screening program for anal cancer prevention. We estimated the incidence of IASCC and performed a comparative analysis between subjects enrolled in the screening program (screening group) and those who declined to participate (nonscreening group). To reduce any selection bias, a propensity score analysis was applied.

Results. We included 3111 persons with HIV-1 (1596 men-who-have-sex-with-men [MSM], 888 men-who-have-sex-with-women [MSW], 627 women; mean age, 41 years), with a median follow-up of 4.7 years (14 595 patient-years of follow-up); 1691 (54%) participated in the screening program. Ten patients were diagnosed with IASCC: 2 (MSM) in the screening group and 8 (4 MSM, 2 MSW, and 2 women) in the nonscreening group. The incidence rates of IASCC were 21.9 (95% confidence interval [CI], 2.7–70.3) and 107.0 (95% CI, 46.2–202.0) per 100 000 person-years, respectively. After a propensity score adjustment, the difference was significant in favor of the screening group (hazard ratio, 0.17; 95% CI, .03–.86).

Conclusions. The number of cases of IASCC was significantly lower in persons with HIV engaged in an anal cytology screening program. These results should be validated in a randomized clinical trial.

Keywords. people living with HIV (PLW HIV); anal cancer; anal screening program; anal cytology; human papilloma virus.

Cancer remains an important cause of morbidity and mortality in people living with human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (PLHA) [1]. Coinfection with oncogenic viruses (eg, human papillomavirus [HPV]) increases the risk of some types of cancers, such as invasive anal squamous-cell carcinoma (IASCC) [2–4]. This is especially true in men with HIV-1 who have sex with men (MSM), who have an estimated incidence rate of 131 (95% confidence interval [CI], 109–157) per 100 000 person-years [5], while the incidence rates of anal cancer in men with HIV-1 who

have sex with women (MSW) and in women with HIV-1 are 46 (95% CI, 25–77) and 30 (95% CI, 17–50) per 100 000 person-years, respectively [5]. These incidence rates of IASCC in PLHA are much higher than those seen in the general population (<2 new cases per 100 000 person-years) [6–15].

Although there are substantial differences between the natural histories of anal and cervical HPV infection [16], including slower anal HPV clearance in men and persisting rates of anal HPV infection and dysplasia with age, it is believed that, as with cervical cancer, IASCC could potentially be prevented through screening programs. For anal cancer, screening by means of anal cytology with follow-up high-resolution anoscopy (HRA) when needed should facilitate the detection and subsequent treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs). However, there is as yet no full consensus on the best strategy for detecting HSILs in such screening programs. A US National Cancer Institute–sponsored multicenter randomized trial (Anal Cancer HSIL Outcomes Research [ANCHOR] Study) is expected to shed light on whether these screening programs

Received 19 February 2019; editorial decision 22 May 2019; accepted 24 August 2019; published online September 4, 2019.

^aB. R. and S. V. contributed equally to this study.

Correspondence: B. Revollo, Fundació Lluita Contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) 08916, Spain (brevollo@fhsida.org).

Clinical Infectious Diseases® 2020;71(2):390–9

© The Author(s) 2019. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciz831

prevent the development of IASCC [17]. However, definitive results are not expected until 2022. Although the approach is not uncontroversial, it has also been suggested that screening programs for anal cancer prevention should be implemented in HIV-negative women with previous cervical HPV-related disease [18], immune-suppressed transplant recipients, and all PLHA [19, 20].

In 2005, our HIV unit implemented a continued screening program for anal cancer prevention, based on cytological detection of HPV-related abnormalities at yearly check-ups, followed by histological confirmation of the presumed cancer-precursor lesion and treatment of HSILs [21]. Our hypothesis was that such a screening program would reduce the incidence of IASCC in PLHA. After 12 years of operation, it was decided to gather data that might tentatively confirm or refute the initial hypothesis. We therefore examined the incidence of IASCC among those that had passed through a structured screening program and compared it with those who had not. The results of this exploratory analysis would endorse whether it was worth continuing the program or not.

METHODS

Study Design

This was a single-center, retrospective analysis of a prospective cohort of PLHA who attended the reference HIV unit of the Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain, a public university teaching hospital. The study was carried out in accordance with the stipulations of the Declaration of Helsinki and the protocol was approved by the local institutional review board. All patients gave written informed consent for their medical information to be used for purposes of scientific research. The study covers the first 12 years of our Clinical Proctology HIV Section between 1 January 2005 and 31 December 2016.

Study Population

The study included all adult (age ≥ 18 years) PLHA who completed at least 1 year of follow-up, including routine check-ups for their HIV infection. Although all participants had been invited to take part in the screening program, not all did so. Therefore, this study included both PLHA who agreed to participate in the screening program as well as those who refused.

The following baseline data were gathered for all PLHA included in this study: date of birth, date of HIV diagnosis, HIV-1 plasma RNA, CD4⁺ T-cell count, and nadir CD4⁺ counts (the lowest CD4 value of each subject). Further data were gathered specifically for the group who participated in the screening program: anal cytology results (normal, atypical squamous cells of unknown significance [ASCUS], low-grade squamous intraepithelial lesions [LSILs], or HSILs using the Papanicolaou test) and anal histology results (normal, anal intraepithelial

neoplasia [AIN; low grade: AIN-1; high grade: AIN-2/3]) from directed biopsies using HRA.

The follow-up period was defined as the time between baseline (first visit after 1 January 2005) and the last visit to the HIV unit.

Protocol of Screening Program for Anal Cancer Prevention

The screening program was drawn up in 2004 and is shown in Figure 1. When this preventive protocol was designed, our goal was to cover the maximum number of PLHA who attended our HIV unit.

At the baseline visit a clinical examination was carried out, including a digital rectal examination and collection of a sample from the anal canal for cytological examination. If the result was normal, the participant was visited again on a yearly basis. However, if the cytology result was abnormal (ASCUS, LSILs, or HSILs), an HRA was carried out within the next 3 months. If lesions were not visualized on HRA, no biopsy was done, and a new cytology was scheduled for 6–12 months later. If lesions were visualized with HRA, a directed biopsy was performed. If this was normal or AIN-1, a new visit including cytology was scheduled 6 months later. If the result was AIN2/AIN3, the subject was treated with infrared coagulation or surgery as soon as possible. After treatment, the subject was visited (including cytological examination) again after 3 to 6 months. If the cytology was normal, the patient was visited again at 6–12 months, including a new digital rectal examination; however, if it was abnormal (ASCUS, LSILs, or HSILs) a new HRA was performed as soon as possible. Any subject with anal symptoms during follow-up was referred to the proctology section and a complete examination was done.

Anal Canal Cytological Procedure

An anal canal sample for cytological examination was obtained by introducing a cytobrush (Eurogine SL, Spain) 3 cm into the anal canal and gently rotating for 30–45 seconds. The cytobrush was introduced into 20 mL of PreservCyt/ThinPrep Pap test solution (Cytoc Iberia SL, Spain) and shaken for 30 seconds. Cytological changes were classified according to the Bethesda System. Generally, samples were independently assessed by 2 expert cytopathologists.

High-resolution Anoscopy Procedure

High-resolution anoscopy was performed as described elsewhere [22]. Anoscopies were performed according to the Consensus Recommendations of the International Guidelines for Practice Standards in the detection of Anal Cancer Precursors [23]. One of 3 anoscopists (BR, MP, FG-C) performed the HRA and took the biopsy samples. Histological changes were classified as AIN-1, AIN-2, or AIN-3. Again, samples were assessed by 2 expert pathologists.

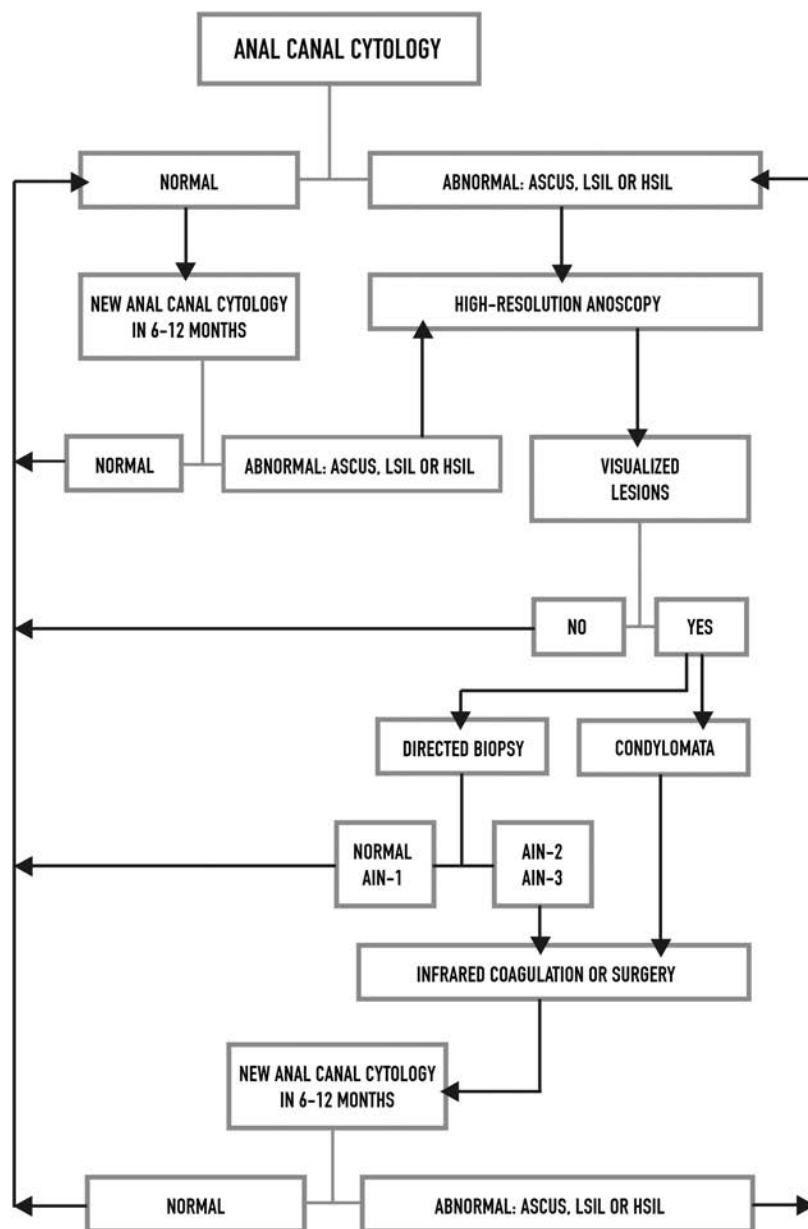


Figure 1. Flow chart of the screening program for anal cancer prevention in people with human immunodeficiency virus infection. Abbreviations: AIN, anal intraepithelial neoplasia; ASCUS, atypical squamous cells of unknown significance; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

If anal canal condylomata were diagnosed during the clinical examination, either by digital rectal examination or HRA or histological findings, the subject was treated by infrared coagulation or surgery.

Incidence of Invasive Anal Squamous-cell Carcinoma

In order to identify all the participants diagnosed with IASCC over the 12 study years, searches were carried out through 3 different electronic medical database from our hospital: (1) the HIV unit medical files, (2) the general medical files (which include data from the surgery and oncology departments), and (3) the specific cancer diagnosis files of the pathology department. The results of these 3 searches were cross-checked and linked.

Statistical Analysis

Sample Size

Due to the exploratory nature of our aim, no formal calculation of sample size was performed. The final sample size was defined simply as the number of PLHA from our HIV unit who fulfilled the inclusion criteria.

Statistical Procedures

The incidence of IASCC was determined using the Kaplan-Meier method. Incidence rates were also calculated based on a person-time denominator (100 000 person-years). Bivariate and multivariate Cox proportional hazard regression models were performed, when appropriate, to determine potential

factors associated with the incidence of IASCC, and hazard ratios (HRs) for incidence rates were estimated.

To minimize the selection bias effect of potential confounders, propensity scores were generated by using multiple logistic regression to estimate the probability of whether or not the subjects were enrolled in the screening program. The covariates entered into the propensity score were sexual behavior, CD4⁺ nadir cell count, CD4⁺ count at baseline visit, HIV-1 plasma RNA, and time of diagnosis of HIV infection. Cox regression to compare HRs between enrolled and nonenrolled cohorts was repeated adjusting for propensity score. The proportionality of risks in the Cox models was verified using Schoenfeld residuals.

Data analysis was carried out using the R statistical programming environment (version 3.5, R Core Team, 2015).

RESULTS

Patient Characteristics

A total of 3111 PLHA (1596 MSM, 888 MSW, and 627 women) fulfilled the inclusion criteria. Of them, 1691 (54%) were enrolled and followed up in the screening group (1095 MSM, 257 MSW, and 339 women). The median length of follow-up

was 4.6 years within the screening group and 4.8 years in the nonscreening group. Therefore, the study analyzed 7779 and 6816 patient-years of follow-up, respectively.

Figure 2 shows the study flow chart. It is noteworthy that an additional 492 (16%) subjects were enrolled in the screening program but dropped out after the baseline visit. These subjects therefore failed to meet the inclusion criterion of having been in the screening program for at least 6 months and were added to the nonscreening program, yielding a total of 1420 participants (501 MSM, 631 MSW, and 288 women) in this group. Table 1 shows the baseline characteristics. There were significant differences between groups for the percentage of MSW and MSM, CD4⁺ cell count, CD4⁺ nadir count, and percentage with suppressed plasma HIV-1 RNA.

Figure 3 depicts the results of anal cytology screenings performed at baseline from 2183 participants (1691 subjects enrolled in the screening program and 492 with only data from the baseline visit). At baseline, 965 (44%) subjects had a normal anal cytology and 144 (7%) had an HSIL. During follow-up, 49 (17%) subjects developed an HSIL and 151 (54%) an LSIL. We performed 1288 HRAs and obtained 744 biopsies, with 104

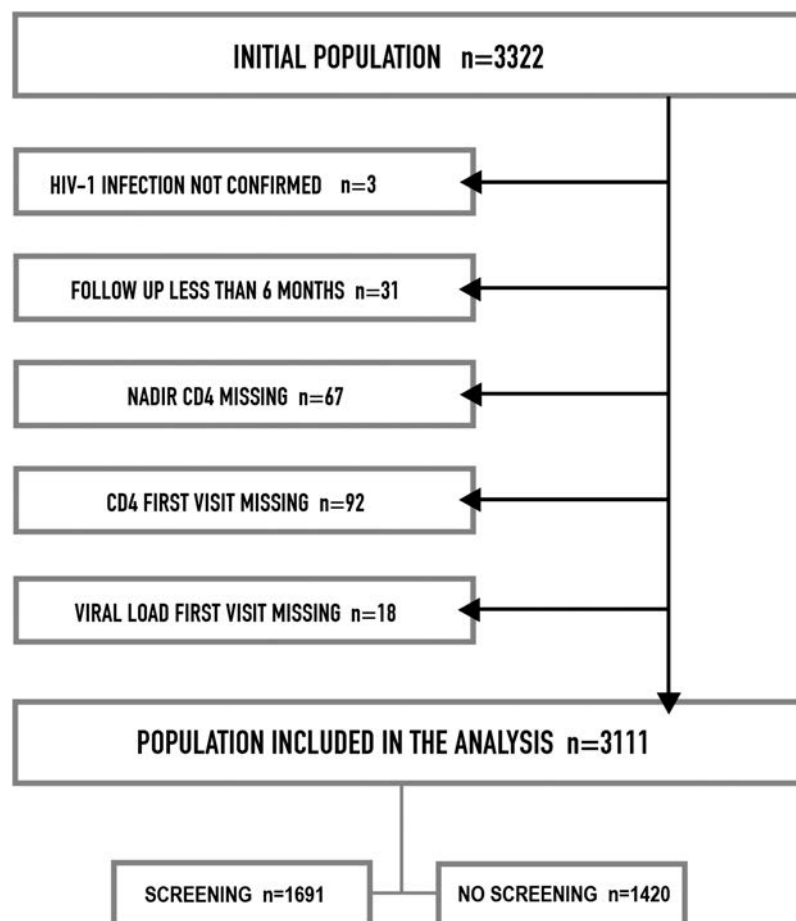


Figure 2. Study flow chart. Abbreviation: HIV-1, human immunodeficiency virus 1.

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population

Baseline Characteristics	Enrolled in the Screening Program (n = 1691)	Not Enrolled in the Screening Program (n = 1420)	P Value
Mean (SD) age, years	41.5 (9.7)	41.6 (8.9)	.366
Gender, n (%)			
Women	339 (20.1)	288 (20.3)	.507
MSW	257 (15.2)	631 (44.4)	<.001
MSM	1095 (64.8)	501 (35.3)	<.001
Median (IQR) time of known HIV infection, years	7.9 (0.9–16.1)	10.1 (3.4–15.2)	.134
Mean (SD) CD4 ⁺ cells/ μ L at baseline	572 (283)	443 (403)	<.001
Mean (SD) CD4 ⁺ nadir cells/ μ L	276 (179)	215 (167)	<.001
CD4 ⁺ nadir: <200 cells/ μ L, n (%)	611 (36)	728 (51)	<.001
HIV-1 plasma RNA: <50 copies/mL, n (%)	1020 (60)	656 (46)	<.001

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women; SD, standard deviation.

cases of AIN-2 and 37 cases of AIN-3. [Table 2](#) presents the cytological findings stratified for women, MSW, and MSM. There was a higher rate of subjects with LSILs in MSM than in MSW or women (37% vs 12% and 16%, respectively; $P < .001$).

Incidence of Invasive Anal Squamous-cell Carcinoma

Invasive anal squamous-cell carcinoma was diagnosed in a total of 10 subjects in the 12 years covered by the study, of whom 2 (both MSM) had participated in the screening program and 8 (4 MSM, 2 MSW, 2 women) had not ([Table 3](#)). All of them had a nadir CD4⁺ cell count of less than 150 cells. However, at the time of IASCC diagnosis half of them had 350 or more CD4 cells.

The cumulative incidence of IASCC was 0.1% (95% CI, .03–.4%) for the screening group and 0.6% (95% CI, .3–1.1%) for the nonscreening group (chi-square test, $P = .051$). Curves of time to anal cancer diagnosis are shown in [Figure 4](#). The incidence rate of IASCC was lower in the screening group (21.9; 95% CI, 2.7–70.3 per 100 000 person-years) versus the nonscreening group (107.0; 95% CI, 46.2–202.0) (log-rank test, $P = .027$). The Cox regression model showed a statistically significant protective effect of being enrolled in the screening program (HR, 0.20; 95% CI, .04–.97). In other words, not being enrolled in the screening program was a risk factor for IASCC development (HR, 4.84; 95% CI, 1.03–22.82). The only risk factor associated with IASCC in multivariate analysis was “time from known HIV infection” (the longer the time, the greater the risk; HR, 1.14; 95% CI, 1.02–1.26). Sexual behavior, CD4⁺ nadir cell count, baseline CD4⁺ count, or HIV-1 plasma RNA were not identified as risk factors.

We initially utilized a multiple logistic regression to estimate the probability of being enrolled or not in the screening program. Propensity score means were 0.70 (standard deviation [SD], ± 0.18) in the screening group and 0.48 (SD, ± 0.23) in

the nonscreening group ([Supplementary Figure 1](#)). Propensity score matching left out of the analysis 1059 controls and 109 patients and did not properly adjust the variables. Standardized mean differences by baseline CD4 and age remained above 0.1 ([Supplementary Figure 2](#)) and therefore adjustment by propensity scoring for these 2 variables was not satisfactory.

After adjusting for propensity score, the Cox model also yielded a significantly protective effect in favor of being enrolled in the screening program (HR, 0.17; 95% CI, .03–.86).

In the screening group, the cumulative incidence of IASCC in MSM was 0.2% (2 out of 1095; 95% CI, .1–.7%), with no cases among MSW (0%; 0 out of 257; 95% CI, .0–1.5%) or women (0%; 0 out of 339; 95% CI, 0.0–1.1). The incidence rates were 34 (95% CI, 4–108), 0 (95% CI, 0–186), and 0 (95% CI, 0–137) per 100 000 person-years, respectively. In the nonscreening group, the cumulative incidence of IASCC was 0.8% in MSM (4 out of 501; 95% CI, .3–2.0%), 0.3% in MSW (2 out of 631; 95% CI, .1–1.2%), and 0.7% in women (2 out of 288; 95% CI, .2–2.5%). The corresponding incidence rates were 159 (95% CI, 43–379), 58 (95% CI, 7–186), and 132 (95% CI, 6–422) per 100 000 person-years, respectively.

In the screening group, 2 subjects with IASCC have survived. In the nonscreening group, 5 out of 8 subjects with IASCC have died.

DISCUSSION

In a prospective cohort including 14 595 patient-years of follow-up, PLHA enrolled in a structured anal screening program had a significantly lower rate of IASCC in a multiple logistic regression analysis adjusted for propensity score. To the best of our knowledge this is the first cohort analysis that demonstrates an impact on the incidence of IASCC of such a screening strategy. On the other hand, although among persons with HIV-1 the greater risk of IASCC (6 out of 10 IASCC cases) was in MSM, MSW and women must also be taken into account given that these 2 groups present a higher risk of IASCC in comparison to the general population [5].

In the absence of fully powered randomized clinical trials that conclusively establish a cause–effect relationship between enrollment in a screening program and reduced incidence of IASCC, data from prospective cohorts with multivariable-adjusted analyses offer the highest level of evidence available. These cohort data are currently lacking, and thus universal anal screening programs in PLHA were only based on expert consensus recommendations because of the similarities between cervical and anal cancer with HPV infection [24, 25]. The present analysis was only intended to gather data that would allow us to make a reasonably well-informed decision about whether or not to discontinue the screening program. The ANCHOR study is an ongoing National Cancer Institute–sponsored randomized trial aimed at determining whether anal screening prevents the development

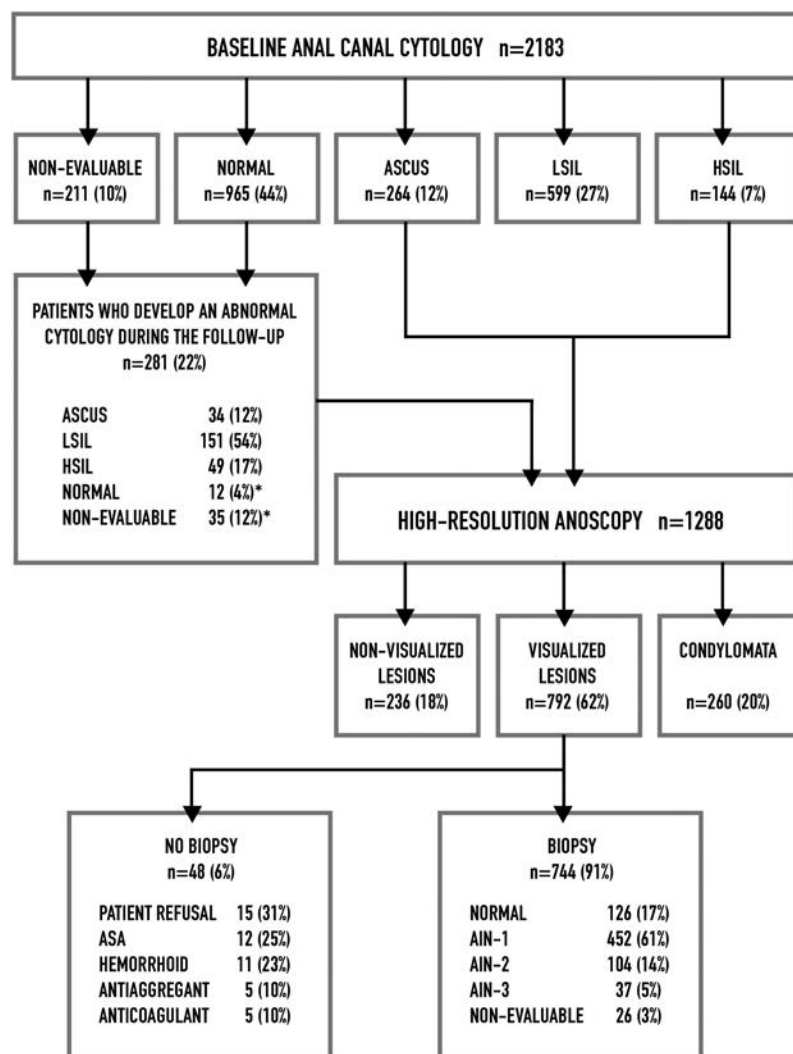


Figure 3. Results of anal canal cytologies, HRA, and directed biopsies with their histological diagnoses performed according to the flow chart of the screening program for anal cancer detection. Abbreviations: AIN, anal intraepithelial neoplasia; ASA, acetylsalicylic acid; ASCUS, atypical squamous cells of unknown significance; HRA, high-resolution anoscopy; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion.

of IASCC, as compared with monitoring alone. Its results, expected by 2022, will put into context this issue.

There is no real consensus on the optimal design for a screening program to prevent anal cancer, with a variety of approaches currently in use. The approach taken in the present

study is based on cytological detection of HPV-related abnormalities at each check-up, followed by histological confirmation of HSIL, and then treatment. Other more aggressive screening programs are based on histology as a first step and at each subsequent check-up (that is, both HRA and biopsy performed at

Table 2. Anal Canal Cytological Findings of Persons With HIV-1 (Women, Men Who Have Sex With Women, and Men Who Have Sex With Men) at First Visit of the Screening Program

	n (%)	Cytology, n (%)				
		Normal	ASCUS	LSIL	HSIL	Unsatisfactory
Women	514 (23)	280 (54)	61 (12)	81 (16)	37 (7)	55 (11)
MSW	369 (17)	218 (59)	47 (13)	43 (12)	13 (4)	48 (13)
MSM	1300 (60)	467 (36)	156 (12)	475 (37)	94 (7)	108 (8)
Total	2183	965 (44)	264 (12)	599 (27)	144 (7)	211 (10)

N = 2183.

Abbreviations: ASCUS, atypical squamous cells of unknown significance; HIV-1, human immunodeficiency virus 1; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women.

Table 3. Characteristics of Persons With Human Immunodeficiency Virus-1 Participating in the Study Diagnosed With Invasive Anal Squamous-cell Carcinoma

	Enrolled in the Screening Program (n = 2)				Not Enrolled in the Screening Program (n = 8)							
	48	50	41	43	46	51	58	46	41	50		
Age at IASCC, years	48	50	41	43	46	51	58	46	41	50		
Symptoms at IASCC diagnosis	Hemorrhoids, anal pain	Anorectal mass	Anal Pain	No data	Anal pain	Anal pain, rectal bleeding	Rectal bleeding	Anal pain, rectal bleeding	No data	Anal pain		
Length of follow-up in the cohort at cancer diagnosis, years	8.1	4.5	1.4	3.4	4.2	4.5	2.1	7.0	2.3	8.4		
TNM stage	T1-2NxM0	T2N1M0	T2NxM0	T2NxM0	T2N2M0	T4N2M0	T2NxM0	T3N0M0	T2-3NxM0	T2N0M0		
Sexual practice	MSM	MSM	Woman, HTSX	Woman, HTSX	MSW	MSW	MSM	MSM	MSM	MSM		
Time with HIV, years	24	27	16	20	15	17	7	25	14	29		
CD4 nadir, cells/ μ L	17	137	21	11	44	6	No data	115	41	109		
CD4 at IASCC, cells/ μ L	317	806	107	No data	44	10	1418	366	349	555		
HIV-RNA at IASCC, copies/mL	84	<40	<40	No data	1400	<40	<40	<40	140	<40		
Basal anal cytology (year)	Normal	Normal	Not done	Not done	Not done	HSIL	Not done	Not done	Not done	Not done		
Anal cytologies performed, ^a n	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0		
Worst cytological diagnosis and HRA result	LSIL, normal	ASCUS, normal	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done		
HPV genotypes at cytology sample	16, 33, 39	16, 59	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done	Not done		
At biopsy sample	Not done	Not done	39	Not done	Not done	Not done	16, 18, 56	Not done	Not done	Not done		
Life status, final	Alive	Alive	Dead	Alive	Dead	Dead	Dead	Alive	Alive	Dead		

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papillomavirus; HRA, high-resolution anoscopy; HTSX, heterosexual; IASCC, invasive anal squamous-cell carcinoma; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women; TNM, tumor-node-metastasis.

^aNumber of anal canal cytologies performed between baseline and IASCC diagnosis.

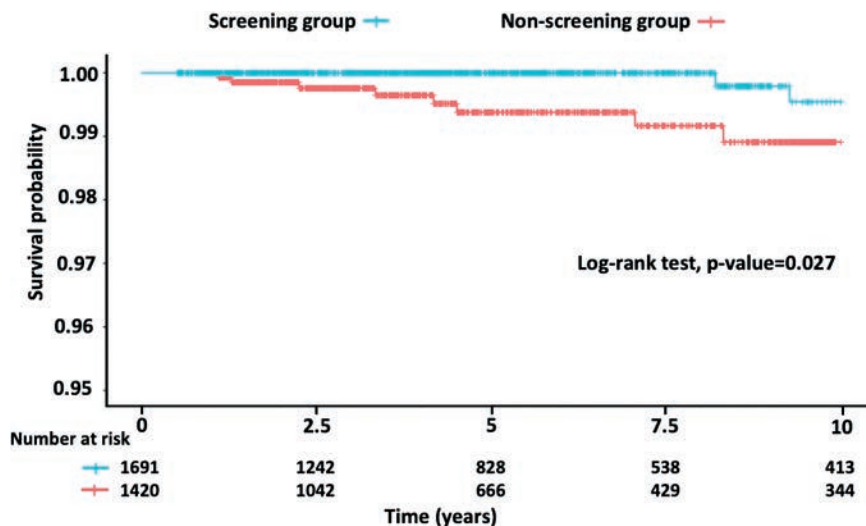


Figure 4. Actuarial probability (Kaplan–Meier curve) of remaining free of invasive anal squamous cell carcinoma for the 2 groups (enrolled in screening program, not enrolled in screening program) of people with human immunodeficiency virus infection who participated in the study.

each check-up). At present, diagnosis is dependent on histology, which generally hinges on HRA with biopsy [16]. Cytological results have been shown to have limited sensitivity in detecting histologically proven high-grade AIN [26] and the prevalence of high-grade AIN is strikingly lower when based on a cytological diagnosis than when based on histology [16]. Therefore, our findings may reflect an underdiagnosis of high-grade AIN. Nonetheless, despite this possible drawback, those patients who were enrolled in our screening program experienced a lower incidence of IASCC.

Among PLHA who did not engage in our screening program, the incidence rates for MSM (159 cases per 100 000 person-years) were similar to those previously reported by others (131 per 100 000 person-years), suggesting that this group really constitutes a correct control arm. With respect to MSW, the incidence rate (58 per 100 000 person-years) was comparable to that seen in other similar cohorts [5]. However, the incidence rate in women (132 per 100 000 person-years) was greater than what has been previously reported (30 per 100 000 person-years, respectively) [5]. This discrepancy may be at least partly explained by some of the baseline characteristics of this nonscreening cohort, with more than 50% having a CD4 nadir of less than 200 cells/ μ L compared with 36% in the screening group. In fact, immunological status plays a pivotal role in the natural history of HPV infection leading to anal SIL and anal cancer in persons with HIV [27–29]. We identified no subjects with IASCC among those with a CD4⁺ nadir count greater than 150 cells among 14 595 person-years. These findings reinforce the concept that all persons with HIV-1 (MSM, MSW, and women) are a group at risk of IASCC in comparison to the general population and their inclusion in anal screening programs must be seriously evaluated.

We noted that 2 PLHA involved in the screening program nonetheless developed an IASCC. In both cases, the carcinoma was characterized by a fast, aggressive evolution. The 2 patients shared various characteristics, including hemorrhoids at exploration, CD4 nadir of less than 200 cells/ μ L, normal anal basal cytology, and persistent infection by multiple high-risk HPV including genotype 16; and both received regular follow-up examinations in the proctology unit. It is noteworthy that one of them had cytology results showing LSIL but a normal HRA 4 years previously and the other had cytology results showing ASCUS but a normal HRA 6 years previously. In both cases, the IASCC was diagnosed after surgical treatment for hemorrhoids, which probably hindered an earlier IASCC diagnosis. From a clinical practice standpoint, when faced with a patient with abnormal anal cytology and hemorrhoids, the approach tends to be more conservative to avoid biopsy-induced bleeding. Hence, based on our experience, our recommendation for PLHA with hemorrhoids is to perform a careful HRA to try to identify possible lesions and, if a lesion is observed, it should be treated with trichloroacetic acid or major ambulatory surgery, with a particularly close subsequent follow-up.

Our study is subject to several limitations. The sample size of our cohort was relatively small and subjects were not randomly assigned to the screening strategy. Subjects who decided to refuse the screening program had baseline characteristics that entailed a higher risk of IASCC development, including lower baseline CD4⁺ counts, lower CD4⁺ nadir cell counts, and a higher percentage of HIV-1 RNA greater than 50 copies/mL. The confounding introduced by these baseline characteristics could suggest a more health-oriented behavior in patients who voluntarily entered the program. However, the main risk factor identified in association with IASCC is the time from known HIV-1 infection (which was similar between groups) and a Cox regression to compare HRs

between groups adjusted for propensity score would appropriately correct the impact of these baseline variables into the model. It must be noted that propensity score adjustment cannot balance for unknown or known unmeasured confounding variables.

Likewise, due to the limited number of IASCC events, we cannot definitely exclude that other factors introduced into the analysis (sexual behavior, CD4⁺ nadir or baseline CD4⁺ count, or HIV-1 plasma RNA) would potentially be associated with IASCC development as well.

The population analyzed (all from a single geographical area) makes it risky to extrapolate our results beyond the population and conditions studied. Nevertheless, the incidence rates found among MSM and women not included in the screening program are within the reported ranges in other areas [30]. Similarly, the small number of cases of IASCC reported here and the limited follow-up period (just over a decade) might also be insufficient to estimate accurately the incidence of this cancer.

Despite all these limitations, the model was able to identify a significant protective benefit of the anal screening strategy. High-resolution anoscopy is currently the gold-standard procedure for detection of lesions in the anal canal, but it is subject to interobserver bias (despite thorough training).

In conclusion, in a prospective cohort analysis the number of cases of IASCC was significantly lower in PLHA (MSM, MSW, and women) who were enrolled in a preventative screening program compared with a similar group who were not. These results support the continued implementation of such programs, while results from randomized clinical trials and analyses involving larger cohorts are eagerly awaited to further clarify the efficacy of this strategy.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Authors' contributions. B. R., S. V., G. S., and B. C. designed and wrote the study protocol; B. R., G. S., M. P., F. G.-C., and X. C. visited the patients and collected anal canal specimens; A. O., J. P., and S. V. managed the data and performed the statistical analysis. S. V., B. R., and J. M. L. wrote the manuscript. All of the authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgments. The authors are grateful to Dr Ross Cranston for his support in anoscopy techniques and procedures and to Cristian Tebé, biostatistician, who assisted in the propensity score analysis; the authors are likewise heavily indebted to all the patients who attended the human immunodeficiency virus unit. B. R. is a PhD candidate at the Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. These results were presented in part at the Comprehensive HPV Workshop, Barcelona (October 2017 and October 2018), and at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts (March 2018).

Financial support. This study was funded by grants from the Lluita Contra La Swedish International Development Cooperation Agency Foundation, Badalona, Barcelona, Spain.

Potential conflicts of interest. B. C. has received honoraria for speaking and participating in advisory boards from Abbott, Bristol-Myers Squibb,

Boehringer-Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Pfizer, Merck, and Janssen-Tibotec. J. M. L. has received honoraria for speaking and participating in advisory boards from Gilead Sciences, ViiV Healthcare, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, and Thera Technologies. B.R. has received honoraria for speaking from Gilead Sciences and Janssen-Cilag and for participating in advisory boards from ViiV Healthcare. All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- Hess NA, Whittemore H, Vittinghoff, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study. *Lancet HIV* **2018**; 3018:1–9.
- Deshmukh AA, Chiao EY, Cantor SB, et al. Management of precancerous anal intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men: clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer* **2017**; 123:4709–19.
- Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol* **2018**; 36:68–75.
- Wasserman P, Rubin DS, Turett G. Review: anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men: is screening and treatment justified? *AIDS Patient Care STDS* **2017**; 31:245–53.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of International epidemiologic Databases to Evaluate AIDS. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* **2012**; 54:1026–34.
- Glynne-Jones R, Nilsson P, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **2014**; 25(Suppl 3):10–20.
- 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.
- Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. *World J Gastroenterol* **2014**; 20:13052–9.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* **2014**; 64:9–29.
- Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* **2012**; 62:118–28.
- Shiels MS, Kreimer AR, Coghill AE, Darragh TM, Devesa SS. Anal cancer incidence in the United States, 1977–2011: distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2015**; 24:1548–56.
- Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ* **1993**; 306:419–22.
- 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.
- Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in incidence of anal cancer and high-grade anal intraepithelial neoplasia in Denmark, 1978–2008. *Int J Cancer* **2012**; 130:1168–73.
- Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. *J Clin Oncol* **2013**; 31:1569–75.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* **2012**; 13:487–500.
- The Anchor Study. Available at: <https://anchorstudy.org/>. Accessed 27 May 2017.
- Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* **2007**; 8:311–6.
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* **2007**; 370:59–67.
- Wells JS, Holstad MM, Thomas T, Bruner DW. An integrative review of guidelines for anal cancer screening in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care STDS* **2014**; 28:350–7.
- Videla S, Darwich L, Cañadas MP, et al; HIV-HPV Study Group. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis* **2013**; 40:3–10.
- 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.
- Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the detection of anal cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* **2016**; 20:283–91.

24. European AIDS Clinical Society. Recommendations for the cancer: screening methods. Available at: <http://www.eacsociety.org>. Accessed 24 January 2019.
25. New York State Department of Health AIDS Institute. Anal dysplasia and cancer guideline. Available at: <https://www.hivguidelines.org>. Accessed 24 January 2019.
26. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer Cytopathol* **2011**; 119:5–19.
27. Rovelli C, Poli A, Galli L, et al. Presence of multiple genotypes in subjects with HPV-16 infection is highly associated with anal squamous intraepithelial lesions in HIV-1 infected males. *PLoS One* **2017**; 12:e0186367.
28. Hidalgo C, Gil C, Ramírez J, et al. Risk factors for infection by oncogenic human papillomaviruses in HIV-positive MSM patients in the ART era (2010–2016). *Medicine* **2017**; 96:e8109.
29. Richel O, Van Der Zee RP, Smit C, De Vries HJ, Prins JM. Brief report: anal cancer in the HIV-positive population: slowly declining incidence after a decade of cART. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2015**; 69:602–5.
30. Gaisa M, Ita-Nagy F, Sigel K, et al. High rates of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women who do not meet screening guidelines. *Clin Infect Dis* **2017**; 64:289–94.

7.2 ARTÍCULO SOPORTE 2

NATURAL HISTORY OF ANAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS IN HIV POSITIVE MEN WITH NORMAL BASELINE CYTOLOGY

B. Revollo, S. Videla, G. Sirera, F. García-Cuyás, D. Parés, **J. Corral**, B. Clotet, JM Llibre

AIDS Patient Care and STDs. 2019

Factor de impacto: 3.742

7.2.1 RESUMEN ARTÍCULO SOPORTE 2

ANTECEDENTES

La historia natural de las lesiones escamosas intraepiteliales (LEIs) en el canal anal de los hombres infectados por VIH no es completamente comprendida. Evaluamos la incidencia y los factores asociados con SIL y carcinoma de células escamosas invasor anal (CCEIA) entre hombres infectados por el VIH con citología normal al inicio del estudio.

METODOLOGÍA

Realizamos un estudio de cohorte prospectivo de un solo centro (hombres que tienen sexo con hombres, HSH, y hombres que tienen sexo con mujeres, HSM). Se estimó la incidencia de LEI (de bajo y alto grado) del canal anal y CCEIA y se analizaron los factores predictivos.

RESULTADOS

La población de estudio comprendió a 297 hombres infectados por el VIH con un resultado citológico normal y sin enfermedades relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH). De estos, 251 (85%) tenían al menos un conjunto evaluable de datos de citología durante el seguimiento (172 HSH, 79 HSM). La mediana de seguimiento fue de 4 años. La incidencia acumulada de LEI fue del 43% (107/251): 52% en HSH (90/172) y 22% en HSM (17/79), $p < 0,0001$. La tasa de incidencia de SIL fue de 109 (IC 95%, 90-132) por 1000 personas-año: 142 en HSH y 49 en HSM, $p < 0,0001$. La infección por VPH, recibir tratamiento antirretroviral (TAR) y ser HSH fueron factores de riesgo asociados de forma independiente. La incidencia de CCEIA fue de 0,15 por 1000 personas-año entre los HSH y 0 en los HSM.

CONCLUSIONES

Los hombres infectados por VIH, tanto HSH como HSM, tienen un alto riesgo de desarrollar LEI a pesar de tener una citología anal normal al inicio del estudio. La incidencia de LEI en el canal anal fue mayor entre los HSH, pero también fue notable entre los HSM. Los factores de riesgo independientes asociados con LEI fueron lo HSH infectados por VIH con un alto riesgo a contraer una ITS, el tiempo de tratamiento con el TAR y la infección por VPH.

Natural History of Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive Men with Normal Baseline Cytology

Boris Revollo, MD,^{1-3,*} Sebastián Videla, MD, PhD,^{1,2,4-6,*} Guillem Sirera, MD, PhD,¹⁻³
Francesc García-Cuyás, MD, PhD,⁷ David Parés, MD, PhD,⁷ Javier Corral, MD,⁷
Bonaventura Clotet, MD, PhD,^{1-3,8} and Josep M. Llibre, MD, PhD¹⁻³

Abstract

The natural history of squamous intraepithelial lesions (SILs) in the anal canal of HIV-infected men is incompletely understood. We assessed the incidence and factors associated with SIL and invasive anal squamous cell carcinoma (IASCC) among HIV-infected men with normal cytology at baseline. We performed a single-center prospective cohort study [men who have sex with men (MSM) and men who have sex with women (MSW)]. The incidence of anal canal SIL (low grade and high grade) and IASCC were estimated and predictive factors analyzed. The study population comprised 297 HIV-infected men with a normal cytology result and no anal human papillomavirus (HPV)-related diseases. Of these, 251 (85%) had at least one evaluable set of cytology data during follow-up (172 MSM, 79 MSW). The median follow-up time was 4 years. The cumulative incidence of SIL was 43% (107/251): 52% in MSM (90/172) and 22% in MSW (17/79), $p < 0.0001$. The incidence rate of SILs was 109 (95% confidence interval = 90–132) per 1000 person-years: 142 in MSM and 49 in MSW, $p < 0.0001$. HPV infection, receiving antiretroviral treatment (ART), and being MSM were independently associated risk factors. The incidence of IASCC was 0.15 per 1000 person-years among MSM and 0 in MSW. HIV-infected men, both MSM and MSW, are at high risk of developing SIL despite having a normal anal cytology at baseline. The incidence of anal canal SIL was higher among MSM, but was also remarkable among MSW. Independent risk factors associated with SIL were being HIV-infected MSM at high risk for acquisition of STIs, time on ART, and HPV infection.

Keywords: anal canal, squamous intraepithelial lesions, SIL, human papillomavirus infection, HIV-infected men

Introduction

INVASIVE ANAL CANAL squamous cell carcinoma (IASCC) is a rare disease in the general population, but it is an important cause of morbidity and mortality in people living with HIV/AIDS (PLHA).^{1,2} Co-infection with oncogenic viruses, namely human papillomavirus (HPV) increases the risk of developing IASCC.^{3–5} HPV-16 and HPV-18 are the most common oncogenic strains

implicated in the development of IASCC.⁶ Anal and cervical cancers have the same etiology and arise at squamo-columnar junction. Squamous intraepithelial lesions (SILs) of the anal canal are potential precursors to IASCC.^{7,8} IASCC evolves in a stepwise manner from low-grade to high-grade dysplasia before micro-invasion, much in the same way as cancer of the uterine cervix. The incidence of these lesions is rising in high-risk groups, particularly in PLHA.⁹

¹Lluita Contra La SIDA Foundation, Barcelona, Catalonia, Spain.

²Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

³Infectious Diseases Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Catalonia, Spain.

⁴Clinical Research Support Unit, Clinical Pharmacology Department, Bellvitge University Hospital, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain.

⁵Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain.

⁶University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Catalonia, Spain.

⁷Department of Surgery, Germans Trias i Pujol University Hospital, Barcelona, Catalonia, Spain.

⁸Retrovirology Laboratory IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Catalonia, Spain.

*These authors have contributed equally to this study.

On the one hand, high-risk sexual practices increase the risk of both HIV and HPV infection, and HIV infection promotes reactivation of latent HPV infection, and enables persistence. On the other hand, the majority of IASCC are caused by oncogenic strains of HPV,^{10,11} making HIV-infected people particularly vulnerable to several types of invasive squamous cell carcinoma such as cervical cancer, anal cancer, and their precursor lesions, with incidence rates significantly higher than non-HIV-infected subjects. Universal anal screening programs [including anal cytology and referral to high-resolution anoscopy (HRA) and anal biopsy if abnormal findings] are aimed at preventing IASCC in PLHA through earlier detection of precursor lesions, because of the similarities between cervical and anal cancer. These strategies are based on expert consensus recommendations and prospective cohort data.^{12–15} However, few studies have examined the incidence of anal cancer lesions in heterosexual HIV-infected men.^{16,17}

We published data on the incidence of SIL [low-grade SIL (L-SIL) and high-grade SIL (H-SIL)] of the anal canal among HIV-infected men [men who have sex with men (MSM) and men who have sex with women (MSW)] with normal cytology at baseline, with a median follow-up of 4 (2–5.5) years.¹⁸ We have now assessed the risk factors associated with SIL development in both MSM and MSW, and extended the follow-up period to analyze the incidence of IASCC as well.

Patients and Methods

Patients and study design

In a single-center prospective cohort of HIV-infected men attending the Outpatient-HIV Clinic of the University Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Spain), we screened annually for HPV infection and for HPV-related conditions of the anus, penis, and mouth.^{19–21} The study was reviewed and approved by the local independent ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants. Data confidentiality was ensured according to Spanish legislation on the protection of personal data (LOPD 15/1999).

The patients included in this cohort had to fulfill the following criteria: age ≥ 18 years, positive serology for HIV infection, and no previous diagnosis of HPV-related disease of the anal canal.

The baseline data, gathered from the ad hoc electronic case report form included in the electronic medical record, were date of birth, date of diagnosis of HIV infection (time with HIV infection in years), date of the visit, CD4⁺ cell counts (the closest value determined before collection of the sample for cytology), CD4⁺ nadir counts (the lowest CD4⁺ value of each patient taken from medical records), plasma HIV viral load (the closest value determined before sample collection), receiving antiretroviral treatment (ART) before inclusion, intravenous drug use, number of lifetime sexual partners, and HPV infection. The results of anal cytology at baseline and at follow-up were also collected.

Detailed information about HPV detection and typing procedures [including 13 high-risk genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68) and 2 low-risk genotypes (6 and 11)] and results are available in our previous reports on the natural history of HPV infection,²¹ natural history of

type-specific HPV infection,²⁰ and type-specific HPV infection in cytology and histology samples.¹⁸

Anal sample collection and cytological assessment

Samples were obtained by introducing a cytobrush (Eurogine SL, Sant Boi del Llobregat, Spain) 3 cm into the anal canal and softly rotating for 30–45 sec. The cytobrush was introduced into 20 mL of PreservCyt/ThinPrep Pap test solution (Cytoc Iberia SL, Barcelona, Spain) and shaken for 30 sec. This sample was used to carry out the cytology analysis (Papanicolaou test) and HPV detection and typing.

Diagnosis was based on the results of the Papanicolaou test. Cytology samples were independently examined by two expert cytopathologists, who classified them according to the Bethesda System as atypical squamous cells of uncertain significance (ASCUS) or L-SIL/H-SIL.

Statistical analysis

Sample size. No formal sample size was calculated. The sample was defined as all HIV-infected men in the cohort with a normal baseline anal cytology result.

Definitions. Sexual orientation (MSM or MSW) was obtained through the questionnaire at inclusion in the cohort. The participant was considered to have HPV infection when one or more HPV types were detected in a sample. ART included at least two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with either a protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

Statistical comparison. Baseline characteristics were summarized using standard descriptive statistics, and a descriptive analysis was carried out (differences between groups: MSM and MSW).

All patients with at least one set of data during follow-up were included in the analysis of the incidence of anal canal SIL. The median time to anal canal SIL was analyzed using the Kaplan–Meier method, and differences were assessed using the log-rank test. Incidence rates were also calculated based on a denominator of 1000 person-years.

Univariate analysis and multivariate Cox proportional hazards regression (test of proportional hazard assumption) were performed to determine which of the following factors would predict SIL: age, time with HIV infection, baseline CD4⁺, CD4⁺ nadir (before inclusion), HIV viral load, ART (before inclusion), number of partners, and other risk factors such as intravenous drug use. The hazard ratios for a diagnosis of SIL and their corresponding 95% confidence interval (CI) were estimated.

Data were analyzed using SPSS version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL), R: A language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org/>), and StatXact 8 (Cytel, Cambridge, MA).

Results

Patient characteristics

From a total of 733 HIV-infected men (538 MSM and 195 MSW) 436 patients were excluded because they had a diagnosis of abnormal anal canal cytology ($n=186$), had

been treated in the past for anal condylomata ($n=93$), or had condylomata at baseline ($n=157$).²² The baseline characteristics of the 297 HIV-infected men included (192 MSM and 105 MSW) are given in Table 1. It is noteworthy that MSW had poorer disease status than MSM, that is, they had significantly longer times of known HIV infection, lower nadir CD4⁺ counts, and lower baseline CD4⁺ counts.

HPV infection was detected in 61% of patients (177/297): 77% of MSM (147/192) and 29% of MSW (30/105), $p<0.0001$. High-risk HPV infection was detectable in 69% of MSM (133/192, 95% CI=62–76) and in 23% of MSW (24/105, 95% CI=15–32), $p<0.0001$.

Prevalence of normal basal anal cytology and incidence of anal canal SIL and IASCC

The prevalence of normal anal canal cytology results at baseline in HIV-infected men was 62% (297/483). Of these 297 patients, 46 (15%) men [20/192 (10%) MSM and 26/105 (25%) MSW] were not included in the analysis of anal canal SIL: 25 patients had nonevaluable anal canal cytology results

during follow-up or their cytology result could not be rechecked, 19 patients dropped out, and 2 died before attending a follow-up control for reasons unrelated to HPV infection.

Therefore, 251 of 297 (85%) HIV-infected men had at least one evaluable set of anal canal cytology results during follow-up (172 MSM and 79 MSW) and were included in the analysis of the incidence of anal canal SIL and IASCC. The median (interquartile range) follow-up time was 4 (2–5.5) years.

A total of 128 HIV-infected men (51%, 95% CI=45–57) maintained a normal cytology result during follow-up [71 (41.3%) of 172 MSM, 57 (72.2%) of 79 MSW]. Of these, 60/128 (47%) presented a detectable HPV infection at baseline.

The cumulative incidence of ASCUS was 6% (16/251): 6.4% in MSM (11/172) and 6.3% in MSW (5/79). Eight patients (50%) had a detectable HPV infection at baseline.

The cumulative incidence of L-SIL was 37% (92/251, 95% CI=31–43): 44% in MSM (76/172) and 20% in MSW (16/79), $p=0.0004$. The cumulative incidence of H-SIL was 6% (15/251, 95% CI=3–10): 8% in MSM (14/172) and 1% in MSW (1/79), $p=0.0650$. Consequently, the cumulative

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF THE COHORT OF HIV-INFECTED MEN WITH NORMAL ANAL CANAL CYTOLOGY AND NO BACKGROUND OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)-RELATED DISEASES

Characteristic	Total population	Men who have sex with men	Men who have sex with women	p
	N=297	n=192 (65%)	n=105 (35%)	
Age, median (interquartile range)	43 (37–48)	41 (35–48)	44 (39–48)	0.029
Time with HIV infection (years), median (interquartile range)	10 (3–15)	7.5 (1–14)	13 (8.5–17)	<0.001
AIDS diagnosis (yes), n (%)	46 (16)	25 (13)	21 (20)	0.131
HIV viral load at baseline, median (interquartile range)	50 (50–470)	50 (50–1525)	50 (50–50)	0.028
Undetectable: <50 HIV RNA copies/mL of plasma, n (%)	203 (70)	125 (66)	78 (77)	0.104
CD4 ⁺ cell count/ μ L at baseline, median (interquartile range)	516 (376–700)	531 (401–708)	480 (263–675)	0.015
<200 cells/ μ L, n (%)	15 (5)	6 (3)	9 (9)	
200–500 cells/ μ L, n (%)	114 (40)	67 (36)	47 (46)	
>500 cells/ μ L, n (%)	158 (55)	112 (61)	46 (45)	
CD4 ⁺ nadir (cells/ μ L), median (interquartile range)	256 (120–355)	294 (188–377)	146 (59–291)	<0.001
<200 cells/ μ L, n (%)	112 (38)	51 (27)	61 (59)	<0.001
Anal canal HPV infection (yes), n (%)	177 (61)	147 (78)	30 (30)	<0.001
High-risk HPV infection (yes), n (%)	157 (54)	133 (71)	24 (24)	
Antiretroviral treatment before inclusion (yes), n (%)	248 (84)	150 (78)	98 (93)	0.001
Prior sexually transmitted infection, n (%)	87 (29)	62 (32)	25 (24)	0.143
Intravenous drug user, n (%)				<0.001
Never	188 (76)	140 (95)	48 (48)	
Current	5 (2)	4 (3)	1 (1)	
Past	54 (22)	3 (2)	51 (51)	183
Number of lifetime sexual partners, n (%)				<0.001
0–1 partners	11 (6)	2 (2)	9 (24)	
2–10 partners	24 (14)	6 (5)	18 (49)	
11–20 partners	17 (10)	12 (9)	5 (14)	
>20 partners	119 (70)	114 (85)	5 (13)	
Prior receptive anal intercourse (yes), n (%)	170 (57)	170 (89)	0	—

HPV, human papillomavirus.

TABLE 2. CUMULATIVE INCIDENCE OF SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS (SIL) BY DETECTABLE OR NONDETECTABLE HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTION AND HIGH-RISK HPV INFECTION OF THE ANAL CANAL

	Detectable HPV	Nondetectable HPV	Detectable high-risk HPV	Nondetectable high-risk HPV
Total population (<i>N</i> =251 ^a)				
<i>n</i> (%)	88/156 (56.4)	19/88 (21.6)	77/137 (56.2)	11/19 (57.9)
RR (95% CI)	4.70 (2.58–8.55)		0.93 (0.35–2.47)	
IASCC	2	0	2	0
MSM (<i>n</i> =172)				
<i>n</i> (%)	77/132 (58.3)	13/36 (36.1)	68/118 (57.6)	9/14 (64.3)
RR (95% CI)	2.47 (1.56–5.31)		0.76 (0.24–2.39)	
IASCC	2	0	2	0
MSW (<i>n</i> =79)				
<i>n</i> (%)	11/24 (45.8)	6/52 (11.5)	9/19 (47.4)	2/5 (40.0)
RR (95% CI)	6.49 (2.01–20.9)		1.35 (0.18–10.0)	
IASCC	0	0	0	0

^aHPV information of seven HIV-infected men (four MSM, three MSW) was not included in the analysis.

CI, confidence interval; HPV, human papillomavirus; IASCC, invasive anal squamous cell carcinoma; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women; RR, relative risk.

incidence of SIL (L-SIL and H-SIL) was 43% (107/251, 95% CI=36–49): 52% in MSM (90/172, 95% CI=45–60) and 22% in MSW (17/79, 95% CI=13–32), $p < 0.0001$. Table 2 provides the cumulative incidence of SIL and IASCC grouped by detectable or nondetectable HPV infection and by detectable or nondetectable high-risk HPV in the anal canal. The actuarial probability of remaining free of SIL at 3 and 5 years was 65% (95% CI=58–72) and 48% (95% CI=41–57) in HIV-infected MSM and 86% (95% CI=78–95) and 82% (95% CI=73–93) in HIV-infected MSW ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively).

In an extended 10-year follow-up, IASCC was diagnosed in two subjects. Table 3 provides the characteristics of these two patients. Both were MSM, infected by high-risk HPV, and had nadir CD4⁺ counts of 17 and 137 cells per microliter.

TABLE 3. CHARACTERISTICS OF HIV-1-INFECTED PATIENTS PARTICIPATING IN THE STUDY WHO WERE DIAGNOSED WITH INVASIVE ANAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA (IASCC)

	48	50
Age at IASCC, years	48	50
Symptoms at IASCC diagnosis	Hemorrhoids, anal pain	Anorectal mass
Length of follow-up in the cohort at cancer diagnosis, years	8.1	4.5
TNM stage	T1-2NxM0	T2N1M0
Sexual practice	MSM	MSM
Time with HIV, years	24	27
CD4 ⁺ nadir, cells/ μ L	17	137
CD4 ⁺ at IASCC, cells/ μ L	317	806
HIV-RNA at IASCC, copies/mL	84	<40
Anal cytologies performed, <i>n</i>	9	4
Worst cytological diagnosis	L-SIL	ASCUS
HPV genotypes		
At cytology sample	16, 33, 39	16, 59
At biopsy sample	Not done	Not done
Life status, final	Alive	Alive

ASCUS, atypical squamous cells of uncertain significance; HPV, human papillomavirus; IASCC, invasive anal squamous cell carcinoma; L-SIL, low-grade squamous intraepithelial lesions; MSM, men who have sex with men.

Predictive factors

Table 4 provides the predictive factors associated with anal canal SIL in the crude (univariate) and adjusted (multivariate) analysis. In the whole population of HIV-infected men (including MSM and MSW), the independent protective adjusted factor was being on ART before inclusion. The independent factors associated with increased risks were being MSM and anal canal HPV infection. When the MSM and MSW population were analyzed separately, anal canal HPV infection was the sole independent risk factor for the incidence of anal canal SIL in both populations. In addition, in MSW, being on ART before inclusion was also an independent protective factor and greater time (years) of HIV infection increased the risk.

Discussion

The incidence of SIL among HIV-infected men was high despite having a baseline normal anal cytology and no background of HPV-related diseases of the anal canal.

This incidence was significantly higher in MSM than in MSW. In fact, being MSM was an independent risk factor for anal canal SIL, together with anal canal HPV infection, and greater time (years) of HIV infection. Actually, half of all MSM developed an anal SIL at 5 years versus 1 year in every five MSW.

Being on ART before inclusion was a protective factor against SIL development. In an extended follow-up period (10 years), the incidence of IASCC in this subset of men (both MSM and MSW) was lower than in the overall population of HIV-positive MSM. We identified two cases of IASCC, both in MSM with high-risk HPV including genotype 16 infection and with low CD4⁺ nadir counts (<200 cells/ μ L), in both cases. The carcinoma was characterized by a fast-aggressive evolution. Both received regular follow-up examinations in the proctology unit. It is noteworthy that one of them had had cytology results showing L-SIL and a normal HRA 4 years previously, and the other had cytology results showing ASCUS and a normal HRA 6 years previously. The time to progression to IASCC was short. The first one had an L-SIL and developed an IASCC 2 years later.

TABLE 4. FACTORS ASSOCIATED WITH THE INCIDENCE OF SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS (SIL) (LOW GRADE AND HIGH GRADE) OF THE ANAL CANAL IN HIV-INFECTED MEN WITH NORMAL CYTOLOGY FINDINGS AT BASELINE AND NO BACKGROUND OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)-RELATED DISEASES

Factors analyzed	Crude ^a		Adjusted ^b	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Incidence				
Total population (N=251)				
HIV viral load at baseline	1.00 (1.00–1.00)	0.033	NS	
Time with HIV infection (years)	0.96 (0.93–0.99)	0.009	NS	
Age	0.98 (0.96–0.99)	0.027	NS	
MSM (yes)	2.91 (1.73–4.90)	<0.001	2.03 (1.17–3.53)	0.012
ART before inclusion (yes)	0.44 (0.28–0.69)	<0.001	0.58 (0.37–0.92)	0.022
Anal canal HPV infection (yes)	3.22 (1.96–5.30)	<0.001	2.46 (1.45–4.15)	<0.001
Intravenous drug use (yes)	0.40 (0.20–0.80)	0.009	NS	
History of receptive anal intercourse	1.69 (0.98–2.90)	0.058	NS	
MSM (n=172)				
HIV viral load at baseline	1.00 (0.99–1.00)	0.105	NS	
Time of known HIV (years)	0.96 (0.93–0.99)	0.035	NS	
Age	0.99 (0.97–1.01)	0.205	NS	
ART before inclusion (yes)	0.57 (0.35–0.92)	0.021	NS	
Anal canal HPV infection (yes)	2.15 (1.19–3.87)	0.011	2.64 (1.20–5.84)	0.016
Intravenous drug use (yes)	0.22 (0.03–1.60)	0.135	NS	
MSW (n=79)				
HIV viral load at baseline	1.00 (0.99–1.00)	0.100	NS	
Time with HIV infection (years)	1.09 (0.99–1.19)	0.071	1.11 (1.01–1.22)	0.040
Age	0.95 (0.87–1.03)	0.205	NS	
ART before inclusion (yes)	0.26 (0.05–1.21)	0.085	0.09 (0.01–0.61)	0.014
Anal canal HPV infection (yes)	4.33 (1.50–12.51)	0.007	3.41 (1.16–10.05)	0.026

^aOnly variables with $p < 0.35$ in the crude analysis are shown in the table.

^bThe final model of multivariate analyses (stepwise) was adjusted for the following predictors: detectable HPV infection, sexual orientation (MSM or MSW), and CD4⁺ at baseline.

ART, antiretroviral treatment; CI, confidence interval; HPV, human papillomavirus; HR, hazard ratio; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women; NS, non significant.

The second patient had an ASCUS and developed an IASCC 1 year later. In both cases, the IASCC was diagnosed after surgical treatment for hemorrhoids. No cases were identified in MSW, subjects without HPV infection or in subjects without low CD4⁺ nadir counts, suggesting that being exposed to high-risk HPV during periods of immune deficiency plays a pivotal role in progressing to high-risk anal lesions and IASCC.

There has been much less research on anal canal SIL among HIV-infected MSM and MSW with normal baseline cytology findings and no background of HPV-related diseases of the anal canal important.

Not unexpectedly, HPV infection of the anal canal was the main risk factor associated with anal canal SIL in our study in both populations of HIV-infected men (MSM and MSW). Indeed, in this cohort of MSM the anal canal was the site with the highest prevalence of HPV infection (versus mouth and penis).¹⁹ This prevalence was higher than cervical HPV infection in HIV-infected women as well in our main cohort.²⁰ The prevalence of anal HPV infection in our cohort was 61%, and the most common HPV type detected in basal normal cytology samples was HPV-16 (80%). We found a significantly higher rate of HPV and high-risk HPV in MSM than in MSW.

Data on the epidemiology of anal canal SIL in HIV-infected MSW are limited. A previous meta-analysis identified an incidence of anal SIL in HIV-infected MSW of 30%.²³ Of interest, the incidence of anal SIL was similar in HIV-negative MSW (33%), an unexpected finding consid-

ering the potential association generally reported between HIV and HPV infections.^{23,24} The authors attribute this apparent discrepancy to a bias of selection among HIV-negative MSW, recruiting mainly those with HPV-related condylomata or presence of anal symptoms. Likewise, our analysis has identified in the same subset of subjects a quite similar incidence (22%) of SIL in HIV-positive MSW, despite having a normal baseline anal cytology. We found a higher rate of HPV and high-risk HPV infection in MSM than in MSW, in agreement with previous reports. However, the rate of anal HPV infection among HIV-infected MSW was still considerable (30%), most of them with high-risk oncogenic HPV (mainly HPV-16).

HIV-positive MSM are a priority for anal cancer prevention. However, taken together, our data support the interest of performing routine anal canal examinations also in HIV-infected MSW, including those with normal cytology at cohort entry.

Sexual preference and HIV infection are independent and similarly strong determinants of male anal HPV-16 infection.²³ All these incidence rates of HPV and SIL suggest that sexual behavior predisposes to an increased risk of HPV acquisition and the immunosuppressive effects of HIV infection might play thereafter a crucial role in delaying HPV clearance and favoring the persistence of HPV infection in the anal canal.

Data on the role of ART in HPV infection and associated diseases are contradictory.^{2,21,25} This apparent discrepancy

probably relies on the impact of ART on the time with suppressed HIV viremia and severe immune suppression, when HPV-induced changes can progress, but not really on receiving or not receiving ART. Therefore, studies should better capture the viremia copy-years (overall time with suppressed HIV viremia) of every subject, and the time with a CD4⁺ count below a defined threshold, rather than receiving ART or not in a binary way.

In addition, ART also prolongs life expectancy,^{26,27} thus increasing the probability of exposure to HPV, accumulation of genetic somatic mutations, and disease progression in the anal canal. We found that being on ART before inclusion, especially among MSW, was associated with a lower incidence of anal canal SIL (protective factor). In fact, ART was also associated with a lower prevalence of HPV infection of the anal canal in this cohort, suggesting that immune recovery associated with HIV suppression could favor not only HPV clearance but curb cytological progression.¹⁶ The high incidence of anal canal SIL and the low incidence of IASCC led us to believe that progression to SIL can happen in a short time but IASCC requires not only a longer period but persistent immune suppression as well.

Cervical female cytology is an excellent diagnostic technique that has led to a dramatic reduction in mortality related to cervical cancer.²⁸ Anal cytology is probably a cost-effective approach to preventing anal cancer in HIV-infected MSM owing to the well-established association between HPV infection and squamous cell cancer and the elevated risk of anal cancer among HIV-positive men.^{2,16} Although we do not have yet a fully powered randomized trial, a cohort study has shown that this strategy could reduce the incidence of IASCC and expert consensus recommendations endorse the routine screening of anal canal in HIV-positive MSM.¹⁴

Our study is subject to a series of limitations that could lead us to underestimate or overestimate the real incidence of anal canal SIL. The lack of data on spontaneous clearance (and retention time) of SIL in the anal canal limits the impact of the results on the natural history of anal cancer precursor lesions. Because the sample size was not calculated to study incidence, the generalizability of the results must be cautious. The assumption that the date of cytology was the time the event occurred is not ideal for evaluating the natural history. Furthermore, human interpretation of cytology results could lead to interobserver bias despite good training, with the result that incident lesions could go undetected and underdiagnosed. This study is also limited by the fact that it was performed at a single center.

In conclusion, the incidence of cancer precursor lesions (SIL) of the anal canal in HIV-infected men is high even in subjects with normal baseline anal cytology. Although the incidence of anal canal SIL was higher among MSM, the incidence in MSW was also remarkable. HPV and high-risk HPV infection and receiving ART are factors that impact SIL incidence in both MSM and MSW. Therefore, careful inspection of the anal canal (including a digital rectal examination and cytology) should become part of the clinical routine for all HIV-infected men, independently of their sexual orientation.

Acknowledgments

The authors thank Pat Cobarsi, BSc, and Anna Chamorro, BSc, for their help in sample handling, and Thomas O'Boyle

for the English correction of this article. The authors are particularly grateful to the patients of CARH·MEN cohort.

The authors are also grateful to Dr. Eva Castella and Dr. Marta Avila from the Department of Pathology, University Hospital Germans Trias i Pujol.

Authors' Contributions

S.V., B.R., J.M.L., G.S., and B.C. designed and wrote the study protocol. G.S., F.G.-C., D.P., and J.C. visited and treated the patients and collected the anal samples. S.V., J.C., and A.O. were responsible for data management and performed the statistical analysis. S.V., B.R., J.M.L., G.S., and B.C. wrote the article. All the authors read and approved the final article.

Author Disclosure Statement

S.V. has received honoraria from Laboratorios Dr. Esteve for work unrelated to HPV/HIV. B.C. has received honoraria for speaking and participating on advisory boards from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Pfizer, Merck, Janssen-Tibotec, and Siemens. J.M.L. has received grants and personal fees from ViiV Healthcare, personal fees from Gilead Sciences, Merck, Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, and Thera Technologies, all them outside the submitted work. B.R. has received grants and personal fees from ViiV Health care, Gilead Sciences, Merck, Sharp & Dohme, and Janssen-Cilag, all them outside the submitted article. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Funding Information

This study was supported by grants from the Red de Investigación en SIDA (RIS), ART AIDS Foundation, Gilead Sciences, Obra Social Caixa Sabadell, and Gala contra la SIDA-Barcelona 2013.

References

- Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: A population-based, registry linkage study. *Lancet HIV* 2018;3018:1–9.
- D'Souza G, Li X, Jacobson LP, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:491–499.
- Deshmukh AA, Chiao EY, Cantor SB, et al. Management of precancerous anal intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus–positive men who have sex with men: Clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Cancer* 2017;123:4709–4719.
- Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:68–75.
- Wasserman P, Rubin DS, Turett G. Review: Anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men: Is screening and treatment justified? *AIDS Patient Care STDS* 2017;31:245–253.
- Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13:263–275.

7. Chin-Hong P V., Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127–1134.
8. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9:50–61.
9. Gervaz P, Hahnloser D, Wolff BG, et al. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus: A comparison of HIV-positive and HIV-negative patients. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1024–1031.
10. Cimic A, Wilkin T, Heymann J, Alperstein S, Ellsworth G, Siddiqui M. Importance of anal cytology and screening for anal dysplasia in individuals living with HIV with an emphasis on women. *Cancer Cytopathol* 2019;127 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1002/cncy.22151.
11. Goldstone SE, Moshier E. Detection of oncogenic human papillomavirus impacts anal screening guidelines in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1135–1142.
12. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 9.1, October 2018. Available at: www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html (Last accessed July 20, 2019).
13. Lam JMC, Hoch JS, Tinmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS* 2011;25:635–642.
14. Revollo B, Videla S, Llibre J, et al. Routine screening of anal cytology in HIV-infected subjects and the impact on invasive anal cancer. A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2019; Sep 4; doi:10.1093/cid/ciz831.
15. Wells JS, Holstad MM, Thomas T, Bruner DW. An integrative review of guidelines for anal cancer screening in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28:350–357.
16. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012;54:1026–1034.
17. Cheng S, Cgu F, Wang C, Hsueh Y. Screening and risk factors for anal cancer precursors in men infected with HIV in Taiwan Shu-Hsing. *J Med Virol* 2014;86:193–201.
18. Videla S, Sirera G, Ornelas A, et al. Incidence of squamous intraepithelial lesions in the anal canal of HIV-infected men with normal cytology, up to 8 years of follow-up. *HIV Med* 2016;17:479–481.
19. Darwich L, Videla S, Cañadas MP, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from hiv-infected men who have sex with men and men who have sex with women. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1043–1052.
20. Videla S, Darwich L, Cañadas MP, et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis* 2013;40:3–10.
21. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. *Sex Transm Dis* 2013;40:611–618.
22. Darwich L, Cañadas M, Videla S, et al. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV Med* 2012;13:549–557.
23. Marra E, Lin C, Clifford G. Type-specific anal human papillomavirus prevalence among men, according to sexual preference and HIV status: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019;219:590–598.
24. Patel P, Bush T, Kojic EM, et al. Prevalence, incidence, and clearance of anal high-risk human papillomavirus infection among HIV-infected men in the SUN study. *J Infect Dis* 2018;217:953–963.
25. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:1203–1211.
26. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* 2013; 8:e81355.
27. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, et al. Narrowing the gap in life expectancy between HIV-infected and HIV-uninfected individuals with access to care. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:39–46.
28. Cain JM, Howett MK. Preventing cervical cancer. *Science* (80-) 2000;288:1753–1755.

Address correspondence to:

Boris Revollo, MD

Lluita Contra La SIDA Foundation

Barcelona

Catalonia

Spain

E-mail: brevollo@flsida.org

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. L. Marcus *et al.*, "Narrowing the Gap in Life Expectancy between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals with Access to Care," in *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, Sep. 2016, vol. 73, no. 1, pp. 39–46, doi: 10.1097/QAI.0000000000001014.
- [2] H. Samji *et al.*, "Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada," *PLoS One*, vol. 8, no. 12, Dec. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081355.
- [3] P. Wasserman, D. S. Rubin, and G. Turett, "Review: Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Men Who Have Sex with Men: Is Screening and Treatment Justified?," *AIDS Patient Care STDS*, vol. 31, no. 6, pp. 245–253, Jun. 2017, doi: 10.1089/apc.2017.0063.
- [4] A. E. Coghill, X. Han, G. Suneja, C. C. Lin, A. Jemal, and M. S. Shiels, "Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base," *Cancer*, vol. 125, no. 16, pp. 2868–2876, Aug. 2019, doi: 10.1002/cncr.32158.
- [5] B. Serrano, M. Brotons, F. X. Bosch, and L. Bruni, "Epidemiology and burden of HPV-related disease," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 47. Bailliere Tindall Ltd, pp. 14–26, Feb. 01, 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- [6] M. Plummer, C. de Martel, J. Vignat, J. Ferlay, F. Bray, and S. Franceschi, "Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis," *Lancet Glob. Heal.*, vol. 4, no. 9, pp. e609–e616, Sep. 2016, doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- [7] C. de Martel, M. Plummer, J. Vignat, and S. Franceschi, "Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type," *Int. J. Cancer*, vol. 141, no. 4, pp. 664–670, Aug. 2017, doi: 10.1002/ijc.30716.
- [8] G. Sirera *et al.*, "Long-term effectiveness of infrared coagulation for the treatment of anal intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 in HIV-infected men and women," *Aids*, vol. 27, no. 6, pp. 951–959, 2013, doi: 10.1097/QAD.0b013e32835e06c1.
- [9] M. S. Gottlieb *et al.*, "Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men," *N. Engl. J. Med.*, vol. 305, no. 24, pp. 1425–1431, Dec. 1981, doi: 10.1056/nejm198112103052401.

- [10] F. Barré-Sinoussi *et al.*, "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)," *Science (80-.)*, vol. 220, no. 4599, pp. 868–871, 1983, doi: 10.1126/science.6189183.
- [11] unaids, "<https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>." .
- [12] L. Dwyer-Lindgren *et al.*, "Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017," *Nature*, vol. 570, no. 7760, pp. 189–193, Jun. 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1200-9.
- [13] "Ministerio de Sanidad C y BS. InformeVIH SIDA 2019."
<https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InfDatosEpidemiologicosNovbre2019.pdf>.
- [14] A. Mindel and M. Tenant-Flowers, "ABC of AIDS: Natural history and management of early HIV infection," *British Medical Journal*, vol. 322, no. 7297. BMJ Publishing Group, pp. 1290–1293, May 26, 2001, doi: 10.1136/bmj.322.7297.1290.
- [15] M. A. Fischl *et al.*, "The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex," *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 4, pp. 185–191, Jul. 1987, doi: 10.1056/NEJM198707233170401.
- [16] S. M. Hammer *et al.*, "A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less," *N. Engl. J. Med.*, vol. 337, no. 11, pp. 725–733, Sep. 1997, doi: 10.1056/nejm199709113371101.
- [17] E. M. Kojic *et al.*, "Human papillomavirus infection and cytologic abnormalities of the anus and cervix among HIV-infected women in the study to understand the natural history of HIV/AIDS in the era of effective therapy (The SUN Study)," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 38, no. 4, pp. 253–259, Apr. 2011, doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181f70253.
- [18] G. Guaraldi *et al.*, "Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 53, no. 11, pp. 1120–1126, Dec. 2011, doi: 10.1093/cid/cir627.
- [19] N. A. Hessol *et al.*, "Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with

- HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study,” *Lancet HIV*, vol. 5, no. 11, pp. e647–e655, Nov. 2018, doi: 10.1016/S2352-3018(18)30179-6.
- [20] L. S. Parka, R. U. Hernandez-Ramirez, M. J. Silverberg, K. Crothers, and R. Dubrow, “Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: A meta-analysis,” *AIDS*, vol. 30, no. 2, pp. 273–291, 2016, doi: 10.1097/QAD.0000000000000922.
- [21] K. Lurain, R. Yarchoan, and R. Ramaswami, “The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions,” *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, vol. 39, no. 39, pp. 36–40, May 2019, doi: 10.1200/edbk_100017.
- [22] M. E. Harden and K. Munger, “Human papillomavirus molecular biology,” *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, vol. 772. Elsevier B.V., pp. 3–12, Apr. 01, 2017, doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002.
- [23] B. Serrano, M. Brotons, F. X. Bosch, and L. Bruni, “Epidemiology and burden of HPV-related disease,” *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 47. Bailliere Tindall Ltd, pp. 14–26, Feb. 01, 2018, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- [24] J. G. Baseman and L. A. Koutsky, “The epidemiology of human papillomavirus infections,” *Journal of Clinical Virology*, vol. 32, no. SUPPL. Elsevier, pp. 16–24, 2005, doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.008.
- [25] J. M. Palefsky, E. A. Holly, M. L. Ralston, and N. Jay, “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.*, vol. 177, no. 2, pp. 361–367, 1998, doi: 10.1086/514194.
- [26] J. M. Palefsky, “Anal cancer prevention in HIV-positive men and women,” *Current Opinion in Oncology*, vol. 21, no. 5. Curr Opin Oncol, pp. 433–438, Sep. 2009, doi: 10.1097/CCO.0b013e32832f511a.
- [27] A. De Pokomandy *et al.*, “Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-Infected Men: The HIPVIRG cohort study,” *J. Infect. Dis.*, vol. 199, no. 7, pp. 965–973, Apr. 2009, doi: 10.1086/597207.

- [28] S. M. Tugizov *et al.*, "HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus," *Virology*, vol. 446, no. 1–2, pp. 378–388, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.virol.2013.08.018.
- [29] S. D. Vernon, C. E. Hart, W. C. Reeves, and J. P. Icenogle, "The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription," *Virus Res.*, vol. 27, no. 2, pp. 133–145, 1993, doi: 10.1016/0168-1702(93)90077-Z.
- [30] M. A. G. Gonçalves, E. G. Soares, and E. A. Donadi, "The influence of human papillomavirus type and HIV status on the lymphomononuclear cell profile in patients with cervical intraepithelial lesions of different severity," *Infect. Agent. Cancer*, vol. 4, no. 1, 2009, doi: 10.1186/1750-9378-4-11.
- [31] L. Bélec *et al.*, "Proinflammatory cytokine expression in cervicovaginal secretions of normal and hiv-infected," *Cytokine*, vol. 7, no. 6, pp. 568–574, Jan. 1995, doi: 10.1006/cyto.1995.0077.
- [32] S. L. Giannini *et al.*, "Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: Implications for the generation of local immunosuppression," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 113, no. 2, pp. 183–189, 1998, doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00639.x.
- [33] D. Konopnicki, S. De Wit, and N. Clumeck, "HPV and HIV coinfection: A complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutic implications," *Future Virology*, vol. 8, no. 9. Future Medicine Ltd London, UK , pp. 903–915, Sep. 27, 2013, doi: 10.2217/fvl.13.69.
- [34] H. D. Strickler *et al.*, "Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 97, no. 8, pp. 577–586, Apr. 2005, doi: 10.1093/jnci/dji073.
- [35] F. Van Aar *et al.*, "Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM," *AIDS*, vol. 27, no. 18, pp. 2921–2931, Nov. 2013, doi: 10.1097/01.aids.0000432541.67409.3c.
- [36] L. Darwich *et al.*, "Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from hiv-infected men who have sex with men and men who have sex with women," *Dis. Colon Rectum*, vol. 56, no. 9, pp. 1043–1052, 2013, doi:

10.1097/DCR.0b013e31829c654f.

- [37] “Dépistage du cancer anal : doit-on faire de même que pour le cancer du col utérin ? - Revue Médicale Suisse.” <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-611/Depistage-du-cancer-anal-doit-on-faire-de-meme-que-pour-le-cancer-du-col-uterin> (accessed May 03, 2021).
- [38] “Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico | Medicina Universitaria.” <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659> (accessed May 03, 2021).
- [39] H. Trottier and E. L. Franco, “The epidemiology of genital human papillomavirus infection,” *Vaccine*, vol. 24, no. SUPPL. 1, p. S4, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054.
- [40] N. Dupin, “Genital warts,” *Clin. Dermatol.*, vol. 22, no. 6, pp. 481–486, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.003.
- [41] A. Kreutei and U. Wieland, “Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men,” *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 22, no. 2, pp. 109–114, Apr. 2009, doi: 10.1097/QCO.0b013e3283229fc8.
- [42] J. C. McCloskey, C. Metcalf, M. A. French, J. P. Flexman, V. Burke, and L. J. Beilin, “The frequency of high-grade intraepithelial neoplasia in anal/perianal warts is higher than previously recognized,” *Int. J. STD AIDS*, vol. 18, no. 8, pp. 538–542, Aug. 2007, doi: 10.1258/095646207781439694.
- [43] L. Darwich *et al.*, “Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men,” *HIV Med.*, vol. 13, no. 9, pp. 549–557, 2012, doi: 10.1111/j.1468-1293.2012.01013.x.
- [44] M. Sporkert and A. Rübber, “Buschke-Löwenstein-Tumor,” *Hautarzt*, vol. 68, no. 3. Springer Verlag, pp. 199–203, Mar. 01, 2017, doi: 10.1007/s00105-016-3924-x.
- [45] A. Provini *et al.*, “Successful treatment of two cases of perianal Bowen disease with photodynamic therapy followed by imiquimod cream,” *Dermatologic Therapy*, vol. 33, no. 4. Blackwell Publishing Inc., Jul. 01, 2020, doi: 10.1111/dth.13759.
- [46] R. K. Cleary, J. D. Schaldenbrand, J. J. Fowler, J. M. Schuler, and R. M. Lampman, “Perianal

- Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia: Review of the literature," *Diseases of the Colon and Rectum*, vol. 42, no. 7. Dis Colon Rectum, pp. 945–951, Jul. 1999, doi: 10.1007/BF02237107.
- [47] E. Gelwan, I. J. Malm, A. Khararjian, C. Fakhry, J. A. Bishop, and W. H. Westra, "Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx: Rethinking the Anatomic Boundaries of Oral and Oropharyngeal Carcinoma from an Oncologic HPV Perspective," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 41, no. 12, pp. 1722–1728, 2017, doi: 10.1097/PAS.0000000000000929.
- [48] E. C. Paver, A. M. Currie, R. Gupta, and J. E. Dahlstrom, "Human papilloma virus related squamous cell carcinomas of the head and neck: diagnosis, clinical implications and detection of HPV," *Pathology*, vol. 52, no. 2. Elsevier B.V., pp. 179–191, Feb. 01, 2020, doi: 10.1016/j.pathol.2019.10.008.
- [49] S. Marur, G. D'Souza, W. H. Westra, and A. A. Forastiere, "HPV-associated head and neck cancer: A virus-related cancer epidemic," *The Lancet Oncology*, vol. 11, no. 8. Lancet Oncol, pp. 781–789, Aug. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70017-6.
- [50] Xavier Martínez-Gómez *et al.*, "Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in highrisk populations, Spain, 2016," *Eurosurveillance*, vol. 24, no. 7, Feb. 2019, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.7.1700857.
- [51] P. E. Castle and M. Maza, "Prophylactic HPV vaccination: Past, present, and future," *Epidemiology and Infection*, vol. 144, no. 3. Cambridge University Press, pp. 449–468, Feb. 01, 2016, doi: 10.1017/S0950268815002198.
- [52] S. N. Tabrizi *et al.*, "Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program," *J. Infect. Dis.*, vol. 206, no. 11, pp. 1645–1651, Dec. 2012, doi: 10.1093/infdis/jis590.
- [53] H. Ali *et al.*, "Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program," *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, no. 1, Mar. 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-140.
- [54] G. de Catalunya, "Vacuna anti-virus del papil·loma humà (vacuna VPH)."

https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/00manual_de_vacunacions/capitols_i_annexos_manual/apartat_4_vacunes_disponibles/Manual-Vacunacions-apartat-4_12.pdf (accessed May 15, 2021).

- [55] G. G. Kenter *et al.*, "Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 19, pp. 1838–1847, Nov. 2009, doi: 10.1056/nejmoa0810097.
- [56] E. A. Stier, N. L. Chigurupati, and L. Fung, "Prophylactic HPV vaccination and anal cancer," *Hum. Vaccines Immunother.*, vol. 12, no. 6, pp. 1348–1351, Jun. 2016, doi: 10.1080/21645515.2016.1149274.
- [57] J. M. Palefsky *et al.*, "HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 17, pp. 1576–1585, Oct. 2011, doi: 10.1056/nejmoa1010971.
- [58] H. Zur Hausen, "HUMAN GENITAL CANCER: SYNERGISM BETWEEN TWO VIRUS INFECTIONS OR SYNERGISM BETWEEN A VIRUS INFECTION AND INITIATING EVENTS?," *Lancet*, vol. 320, no. 8312, pp. 1370–1372, Dec. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)91273-9.
- [59] T. M. Darragh *et al.*, "The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions," *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 16, no. 3, pp. 205–242, Jul. 2012, doi: 10.1097/LGT.0b013e31825c31dd.
- [60] D. Solomon *et al.*, "The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 287, no. 16, pp. 2114–2119, Apr. 2002, doi: 10.1001/jama.287.16.2114.
- [61] R. V Siddharthan, C. Lanciault, and L. Tsikitis, "Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment," *Ann Gastroenterol*, vol. 32, no. 3, pp. 257–263, 2019, doi: 10.20524/aog.2019.0364.
- [62] F. Abbasakoor and P. B. Boulos, "Anal intraepithelial neoplasia," *British Journal of Surgery*, vol. 92, no. 3. John Wiley and Sons Ltd, pp. 277–290, 2005, doi: 10.1002/bjs.4967.
- [63] M. T. Galgano, P. E. Castle, K. A. Atkins, W. K. Brix, S. R. Nassau, and M. H. Stoler, "Using Biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol.

- 34, no. 8, pp. 1077–1087, Aug. 2010, doi: 10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4.
- [64] R. J. Hillman *et al.*, “International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 23, no. 2, pp. 138–146, Apr. 2019, doi: 10.1097/LGT.0000000000000458.
- [65] L. A. Gloeckler Ries John L Young and J. E. Gretchen Keel Milton P Eisner Yi Dan Lin Marie-Josephe D Horner, “Cancer Survival Among Adults:U.S. SEER Program, 1988-2001 (high res).” Accessed: May 16, 2021. [Online]. Available: <http://www.seer.cancer.gov>.
- [66] I. L. Leeds, “Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review,” *World J. Gastrointest. Surg.*, vol. 8, no. 1, p. 41, 2016, doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.41.
- [67] S. R. Steele, M. G. Varma, G. B. Melton, H. M. Ross, J. F. Rafferty, and W. D. Buie, “Practice parameters for anal squamous neoplasms,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 55, no. 7, pp. 735–749, Jul. 2012, doi: 10.1097/DCR.0b013e318255815e.
- [68] J. M. Palefsky, E. A. Holly, C. J. Hogeboom, J. M. Berry, N. Jay, and T. M. Darragh, “Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirology*, vol. 14, no. 5, pp. 415–422, Apr. 1997, doi: 10.1097/00042560-199704150-00004.
- [69] P. V. Chin-Hong *et al.*, “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.*, vol. 149, no. 5, pp. 300–306, Sep. 2008, doi: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00004.
- [70] R. J. Hillman *et al.*, “2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors,” *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 20, no. 4, pp. 283–291, Oct. 2016, doi: 10.1097/LGT.0000000000000256.
- [71] “Routine Screening of Anal Cytology in HIV-infected Subjects and the Impact on Invasive Anal Cancer. A Prospective Cohort Study - PubMed.” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504329/?from_term=Revollo+B&from_sort=date&from_pos=5 (accessed May 23, 2020).

- [72] G. C. Lee *et al.*, “What is the risk of anal carcinoma in patients with anal intraepithelial neoplasia III?,” in *Diseases of the Colon and Rectum*, 2018, vol. 61, no. 12, pp. 1350–1356, doi: 10.1097/DCR.0000000000001219.
- [73] Y. Arens *et al.*, “Risk of Invasive Anal Cancer in HIV-Infected Patients with High-Grade Anal Dysplasia: A Population-Based Cohort Study,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 62, no. 8, pp. 934–940, Aug. 2019, doi: 10.1097/DCR.0000000000001384.
- [74] A. J. M. Watson, B. B. Smith, M. R. Whitehead, P. H. Sykes, and F. A. Frizelle, “Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia,” *ANZ J. Surg.*, vol. 76, no. 8, pp. 715–717, Aug. 2006, doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03837.x.
- [75] “The Anchor Study.” <https://anchorstudy.org/es> (accessed May 16, 2021).
- [76] M. A. Thompson *et al.*, “Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America,” *Clin. Infect. Dis.*, Nov. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa1391.
- [77] J. Corral *et al.*, “Clinical results of infrared coagulation as a treatment of high-grade anal dysplasia: a systematic review,” *Techniques in Coloproctology*, vol. 23, no. 8. Springer-Verlag Italia s.r.l., pp. 707–712, Aug. 01, 2019, doi: 10.1007/s10151-019-02041-7.
- [78] C. A. Messick and M. A. Rodriguez-Bigas, “Anal Dysplasia,” *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 26, no. 1. W.B. Saunders, pp. 33–43, Jan. 01, 2017, doi: 10.1016/j.soc.2016.07.005.
- [79] C. Megill and T. Wilkin, “Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions,” *Semin. Colon Rectal Surg.*, vol. 28, no. 2, pp. 86–90, Jun. 2017, doi: 10.1053/j.scrs.2017.04.006.
- [80] E. A. Stier *et al.*, “Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: An AIDS Malignancy Consortium pilot study,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 47, no. 1, pp. 56–61, 2008, doi: 10.1097/QAI.0b013e3181582d93.
- [81] R. D. Cranston, S. L. Hirschowitz, G. Cortina, and A. A. Moe, “ORIGINAL RESEARCH ARTICLE A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men,” pp. 118–120, 2008.

- [82] R. N. Goldstone, A. B. Goldstone, J. Russ, and S. E. Goldstone, "Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men," *Dis. Colon Rectum*, vol. 54, no. 10, pp. 1284–1292, 2011, doi: 10.1097/DCR.0b013e318227833e.
- [83] S. E. Weis, I. Vecino, J. M. Pogoda, and J. S. Susa, "Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women," *Dis. Colon Rectum*, vol. 55, no. 12, pp. 1236–1243, 2012, doi: 10.1097/DCR.0b013e31826d5cb5.
- [84] S. E. Goldstone *et al.*, "A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial," *Clin. Infect. Dis.*, Jul. 2018, doi: 10.1093/cid/ciy615.
- [85] C. E. Pineda, J. M. Berry, N. Jay, J. M. Palefsky, and M. L. Welton, "High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience.," *Dis. Colon Rectum*, vol. 51, no. 6, pp. 829–35; discussion 835-7, Jun. 2008, doi: 10.1007/s10350-008-9233-4.
- [86] D. K. Marks and S. E. Goldstone, "Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 59, no. 3, pp. 259–65, Mar. 2012, doi: 10.1097/QAI.0b013e3182437469.
- [87] M. M. Gaisa, Y. Liu, A. A. Deshmukh, K. L. Stone, and K. M. Sigel, "Electrocautery ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: Effectiveness and key factors associated with outcomes," *Cancer*, vol. 126, no. 7, pp. 1470–1479, Apr. 2020, doi: 10.1002/cncr.32581.
- [88] M. J. Silverberg *et al.*, "Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no. 7, pp. 1026–1034, Apr. 2012, doi: 10.1093/cid/cir1012.
- [89] S. A. Salati, "Anal Cancer : A Review," *Int. J. Health Sci. (Qassim)*, vol. 6, no. 2, pp. 206–230, Jun. 2012, doi: 10.12816/0006000.
- [90] F. X. Bosch *et al.*, "Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide

- perspective," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 87, no. 11, pp. 796–802, Jun. 1995, doi: 10.1093/jnci/87.11.796.
- [91] C. Hidalgo Tenorio *et al.*, "Linfocitos CD4 como factor protector frente a la infección por genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano en la mucosa del canal anal de varones que tienen sexo con varones infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana," *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 140, no. 5, pp. 193–199, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.medcli.2012.05.044.
- [92] A. R. Garbuglia *et al.*, "Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy," *J. Clin. Virol.*, vol. 54, no. 2, pp. 141–146, Jun. 2012, doi: 10.1016/j.jcv.2012.02.013.
- [93] B. Revollo *et al.*, "Routine screening of anal cytology in persons with human immunodeficiency virus and the impact on invasive anal cancer: A prospective cohort study," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, no. 2, pp. 390–399, Jul. 2020, doi: 10.1093/cid/ciz831.
- [94] M. J. Silverberg *et al.*, "Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no. 7, pp. 1026–1034, Apr. 2012, doi: 10.1093/cid/cir1012.
- [95] P. Du, "Human papillomavirus infection and cervical cancer in HIV+ women," in *Cancer Treatment and Research*, vol. 177, Springer International Publishing, 2019, pp. 105–129.
- [96] G. M. Clifford, M. A. G. Gonçalves, and S. Franceschi, "Human papillomavirus types among women infected with HIV: A meta-analysis," *AIDS*, vol. 20, no. 18, pp. 2337–2344, Nov. 2006, doi: 10.1097/01.aids.0000253361.63578.14.
- [97] J. M. Palefsky *et al.*, "Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 91, no. 3, pp. 226–236, Feb. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.3.226.
- [98] L. S. Massad *et al.*, "Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirology*, vol. 21, no. 1, pp. 33–41, May 1999, doi: 10.1097/00126334-199905010-00005.
- [99] S. Videla *et al.*, "Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical

- specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 50, no. 2, pp. 168–175, Feb. 2009, doi: 10.1097/QAI.0b013e3181938e63.
- [100] V. Colón-López *et al.*, "Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States," *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, no. 1, pp. 68–75, Jan. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.74.9291.
- [101] E. A. Stier, M. C. Sebring, A. E. Mendez, F. S. Ba, D. D. Trimble, and E. Y. Chiao, "Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: A systematic review," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 213, no. 3. Mosby Inc., pp. 278–309, Sep. 01, 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.034.
- [102] M. C. Cambou *et al.*, "Anal human papillomavirus (HPV) prevalences and factors associated with abnormal anal cytology in HIV-infected women in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil," *AIDS Patient Care STDS*, vol. 29, no. 1, pp. 4–12, Jan. 2015, doi: 10.1089/apc.2014.0166.
- [103] A. De Pokomandy *et al.*, "The EVVA cohort study: Anal and cervical type-specific human papillomavirus prevalence, persistence, and cytologic findings in women living with HIV," *J. Infect. Dis.*, vol. 216, no. 4, pp. 447–456, Aug. 2017, doi: 10.1093/infdis/jix273.
- [104] Y. Liu *et al.*, "HIV-positive women with anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a study of 153 cases with long-term anogenital surveillance," *Mod. Pathol.*, vol. 33, no. 8, pp. 1589–1594, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41379-020-0518-z.
- [105] E. A. Stier, W. Abbasi, A. F. Agyemang, E. A. Valle Álvarez, E. Y. Chiao, and A. A. Deshmukh, "Brief Report: Recurrence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Among Women Living With HIV," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 84, no. 1, pp. 66–69, May 2020, doi: 10.1097/QAI.0000000000002304.
- [106] R. N. Goldstone, A. B. Goldstone, J. Russ, and S. E. Goldstone, "Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men.," *Dis. Colon Rectum*, vol. 54, no. 10, pp. 1284–92, Oct. 2011, doi: 10.1097/DCR.0b013e318227833e.
- [107] A. Liberati *et al.*, "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 62, pp. e1–e34, doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.

- [108] E. A. Stier *et al.*, "Infrared coagulator treatment of high-grade anal dysplasia in HIV-infected individuals: an AIDS malignancy consortium pilot study.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 47, no. 1, pp. 56–61, Jan. 2008, doi: 10.1097/QAI.0b013e3181582d93.
- [109] J. Corral *et al.*, "Incidence of recurrent high-grade anal dysplasia in HIV-1-infected men and women following infrared coagulation ablation: A retrospective cohort study," *Pathogens*, vol. 10, no. 2, pp. 1–7, Feb. 2021, doi: 10.3390/pathogens10020208.
- [110] C. E. Pineda, J. M. Berry, N. Jay, J. M. Palefsky, and M. L. Welton, "High-Resolution Anoscopy Targeted Surgical Destruction of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: A Ten-Year Experience," *Dis. Colon Rectum*, vol. 51, no. 6, pp. 829–837, Jun. 2008, doi: 10.1007/s10350-008-9233-4.
- [111] J. Burgos *et al.*, "Risk factors of high-grade anal intraepithelial neoplasia recurrence in HIV-infected MSM," *AIDS*, vol. 31, no. 9, pp. 1245–1252, Jun. 2017, doi: 10.1097/QAD.0000000000001433.
- [112] G. RN, H. SR, D. S, D. TM, van Z. A, and G. SE, "A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 32, no. 3, pp. 357–365, Mar. 2017, doi: 10.1007/S00384-016-2679-2.
- [113] N. M, H. N, M. L, V. SL, and S. N, "Treatment of anal human papillomavirus-associated disease: a long term outcome study," *Int. J. STD AIDS*, vol. 19, no. 7, pp. 445–449, Jul. 2008, doi: 10.1258/IJSA.2007.007290.
- [114] R. D. Cranston, J. R. Baker, Y. Liu, L. Wang, E. Elishaev, and K. S. Ho, "Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men.," *Sex. Transm. Dis.*, vol. 41, no. 7, pp. 420–6, Jul. 2014, doi: 10.1097/OLQ.0000000000000145.
- [115] J. C. Singh *et al.*, "Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men.," *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 52, no. 4, pp. 474–9, Dec. 2009, doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bc0f10.
- [116] F. PA *et al.*, "A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the

- treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod," *AIDS*, vol. 24, no. 15, pp. 2331–2335, Sep. 2010, doi: 10.1097/QAD.0B013E32833D466C.
- [117] R. O *et al.*, "Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men," *Br. J. Dermatol.*, vol. 163, no. 6, pp. 1301–1307, Dec. 2010, doi: 10.1111/J.1365-2133.2010.09982.X.
- [118] S. EA *et al.*, "Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women," *AIDS*, vol. 27, no. 4, pp. 545–551, Feb. 2013, doi: 10.1097/QAD.0B013E32835A9B16.
- [119] C. Piketty *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.*, vol. 138, no. 6, p. 453, Mar. 2003, doi: 10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00008.
- [120] I. Heard *et al.*, "High prevalence of Anal Human Papillomavirus-associated cancer precursors in a contemporary cohort of asymptomatic HIV-infected women," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, no. 10, pp. 1559–68, Feb. 2015, doi: 10.1093/cid/civ049.
- [121] K. A. Swedish, S. H. Factor, and S. E. Goldstone, "Prevention of Recurrent High-Grade Anal Neoplasia With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Men Who Have Sex With Men: A Nonconcurrent Cohort Study," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no. 7, pp. 891–898, Apr. 2012, doi: 10.1093/cid/cir1036.
- [122] M. Kocken *et al.*, "Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study," *Lancet Oncol.*, vol. 12, no. 5, pp. 441–450, May 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70078-X.
- [123] H. K. Hsu *et al.*, "Association between free testosterone levels and anal human papillomavirus types 16/18 infections in a cohort of men who have sex with men.," *PLoS One*, vol. 10, no. 3, p. e0119447, Mar. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0119447.
- [124] D. J. Wiley *et al.*, "Serum testosterone and estradiol modify risk of anal HPV16/18 infections but only estradiol influences risk for histological high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL),"

