



Valor del Virus del Papiloma Humano y del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A en el diagnóstico precoz del cáncer anal

Autores:

Cristina Martí Delgado

Leonardo Rodríguez

Jordi Ordi Majà

Aureli Torné

Marta del Pino

Resumen

Justificación:

El carcinoma anal (CA) es una neoplasia relacionada con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). En los últimos 20 años, su incidencia ha aumentado un 2% anual, tanto en mujeres como en hombres.

A pesar de que es un problema de salud creciente, no existen programas de cribado del CA oficialmente establecidos. Las escasas recomendaciones que se han propuesto se centran en el subgrupo de hombres homosexuales con infección VIH (HH-VIH), que constituye el grupo poblacional con mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia. La incidencia de CA en este grupo de hombres es más de 20 veces superior a la de los varones heterosexuales. En estos pacientes, se recomienda la realización de citología anal y estudio mediante anoscopia en caso de alteración citológica. Estas estrategias presentan importantes limitaciones: 1) por un lado la citología ha demostrado una baja sensibilidad para la detección de lesiones precursoras anales, y un elevado porcentaje de falsos negativos, 2) por otro lado, la anoscopia es una exploración lenta e invasiva que requiere de sedación del paciente. Ello limita su utilización sistemática como herramienta de cribado. Recientemente, el estudio de marcadores moleculares que, combinados con la detección del VPH, permitan identificar de forma selectiva a los pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado anales [HSIL(AIN2+)] ha suscitado un gran interés. Diversas moléculas involucradas en la replicación, transcripción, reparación del ADN, apoptosis y proliferación celular, alteradas en la infección viral han sido propuestas como biomarcadores de HSIL+. De entre todos ellos los biomarcadores más prometedores son p16INK4a (CDKN2A), MKi67 (KI67) y TOP2A.

Objetivos:

Objetivo general: Estudiar si la detección combinada de VPH y de la expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A puede identificar los HH/VIH portadores de HSIL(AIN2-3).

Objetivos concretos:

Confirmar que la expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A es diferente en HH-HIV con y sin infección VPH. Determinar si la expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A es diferente en HH-HIV con y sin lesiones anales histológicas. Evaluar si la expresión del ARNm de CDKN2A,



MKi67 y TOP2A es diferente en pacientes con LSIL(AIN1) y en pacientes con HSIL(AIN2-3) Analizar la sensibilidad y especificidad de la expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A para la detección de HSIL(AIN2-3) en HH-VIH. Métodos:

Estudio prospectivo en el que se incluirá todos los pacientes HH-VIH remitidos a la unidad de Prevención de Cáncer Anal. De acuerdo con los protocolos asistenciales de la unidad a todos los pacientes referidos se realizará, en la primera visita, toma de muestra anal para citología en fase líquida.

Criterios de exclusión: 1) antecedentes de cáncer anal, 2) tratamiento por SIL(AIN) en los últimos 3 años y 3) imposibilidad de seguimiento.

- En la primera visita se cursará toma de muestra anal mediante CervexBrush® con conservación en PreservCyt (Hologic) sobre la que se realizará citología en medio líquido (ThinPrep®), detección de VPH mediante Xpert VPH y detección de la expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A.

- Todos los pacientes que obtengan un resultado anómalo en la citología (\geq ASC-US) o prueba HPV serán programados para anoscopia de alta resolución (segunda visita). En los casos en los que se identifiquen áreas de epitelio anormal en la anoscopia se tomarán biopsias de las áreas con anomalías. En caso de no identificarse lesiones anoscópicas se tomará al menos una biopsia del epitelio anoscópicamente normal.

- Si el diagnóstico histológico de la biopsia es de HSIL(AIN2-3) se programará una tercera visita para tratamiento de la lesión mediante electrocauterio o láser.

- Todos los pacientes que hayan requerido tratamiento serán programados para control post-tratamiento (cuarta visita) a los 3 meses en el que se cursará muestra anal mediante CervexBrush® con conservación en PreservCyt (Hologic) para citología, detección de VPH mediante Xpert VPH y expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67 y TOP2A.

Resultados preliminares/esperados:

El estudio combinado del VPH y la expresión del ARNm de CDKN2A, MKi67, TOP2A permitirían seleccionar aquellos HH/VIH con riesgo de presentar una lesión premaligna de alto grado subyacente y que, por lo tanto, se beneficiarían de una anoscopia inmediata y un tratamiento adecuado. De confirmarse, ello significaría una importante mejora de las estrategias actuales, al aumentar la detección de lesiones premalignas y disminuir el número de anoscopias en pacientes de bajo riesgo.