

Metilación de promotores en el cribado del cáncer anal de mujeres con lesiones intraepiteliales del tracto genital

Autores

Isabel Matas Barceló

Resumen

Justificación

El virus del Papiloma Humano (VPH) es responsable del 90% de los cánceres anales (CA) (Alemany L. 2015). La persistencia de la infección VPH anal puede generar lesiones premalignas (HSIL, del inglés “high squamous intraepithelial lesion”), consideradas precursoras del CA. En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia de CA, sobre todo en mujeres mayores de 40 años. Existen subgrupos con un riesgo elevado de CA para los que está indicado un cribado: los individuos inmunosuprimidos (por infección VIH o con trasplante de órganos sólidos) (incidencia de CA entre 25-100 casos/100000 hab/año). En los últimos años se ha puesto en relieve el subgrupo de mujeres con HSIL genital (principalmente vulvar/cervical) (incidencia entre 10-50 casos/100000 hab/año). Recientemente se han publicado las guías de la sociedad internacional de CA (IANS), recomendado por primera vez, el cribado de CA en mujeres inmunocompetentes con HSIL vulvar/cervical o VPH 16 persistente (Stier E. 2024). Una cuestión fundamental respecto al cribado del CA es que no hay acuerdo en cómo debería realizarse. Hasta ahora se había desestimado la utilización de la prueba de detección VPH por la elevada prevalencia de infección VPH anal en los grupos de riesgo clásicos. Sin embargo, la citología anal presenta una sensibilidad subóptima en la población inmunocompetente (Vegunta. 2021; del Pino. 2023), en cambio, dada la menor prevalencia de VPH anal en este subgrupo (alrededor del 50%), la prueba VPH podría ser una opción que considerar. La contrapartida a esta mayor sensibilidad, es la menor especificidad, debido a que la mayoría de infecciones VPH en el canal anal no generarán lesiones. Por ello, plantear un cribado de CA basado en la prueba del VPH implica utilizar pruebas de triage para identificar, entre los individuos con VPH anal aquellos que presentan un mayor riesgo de lesión HSIL. La metilación de promotores es un mecanismo epigenético, no mutagénico y reversible. En condiciones normales, la mayoría de los promotores controlados por metilación (genes supresores de tumores), están demetilados. Sin embargo, en muchas neoplasias se evidencia una hipermetilación de estos promotores, que condiciona su silenciamiento y, por tanto, una activación del ciclo celular y podría constituir un marcador temprano de transformación maligna. A nivel anal, algunos estudios sugieren que la metilación de los genes ZNF582 y ASCL1 se incrementa de forma proporcional a el grado lesional. Nuestra hipótesis es que el perfil de metilación de ZNF582 y ASCL1 en muestras de citología líquida anal permitiría identificar entre las mujeres inmunocompetentes con infección VPH genital aquellas con mayor riesgo de HSIL anal o CA subyacente.



Objetivos

1. Evaluar en mujeres inmunocompetentes con infección VPH genital, la prevalencia de infección VPH anal
2. Evaluar en mujeres inmunocompetentes con infección VPH genital y sin infección VPH anal el perfil de metilación de ZNF582 y ASCL1
3. Evaluar en mujeres inmunocompetentes con infección VPH anal y sin lesión o con lesiones de bajo grado (LSIL) anal, el perfil de metilación de ZNF582 y ASCL1
4. Evaluar en mujeres inmunocompetentes con infección HSIL anal, el perfil de metilación de ZNF582 y ASCL1
5. Valorar si el perfil de metilación varía en función del grado lesional anal
6. Analizar la sensibilidad y especificidad del perfil de metilación de ZNF582 y ASCL1 para la detección de HSIL anal y/o CA en mujeres con lesiones VPH genitales

Métodos

Estudio observacional prospectivo con cohorte histórica. Población de estudio: mujeres inmunocompetentes con VPH o HSIL genital visitadas en nuestra Unidad durante los años 2019-2024. De acuerdo con el protocolo asistencial a las mujeres con VPH 16 o 18 y/o HSIL genital, se les realiza citología líquida de canal anal. Dado que el protocolo asistencial no ha variado desde el 2019, en el estudio se incluirá una cohorte histórica (n=345) y, de forma prospectiva, se incluirán las mujeres que se visitarán entre diciembre de 2024 y octubre de 2025 (cohorte prospectiva). Grupos de estudio: 1) mujeres con infección VPH genital sin infección anal, 2) mujeres con infección VPH genital con infección VPH o LSIL anal, 3) mujeres con infección HSIL anal. Visita inicial y seguimiento: a todas las pacientes se les recogió (o se les realizará, en la cohorte prospectiva) una muestra citología líquida anal para Papanicolaou y determinación del VPH-AR (Cobas 4800; Roche diagnostics). Todas las mujeres serán informadas y firmarán el consentimiento informado. A las mujeres con infección anal por VPH 16 o 18 o alteración citológica se les realizará una anoscopia de alta resolución con toma de biopsia de las áreas anormales. En los casos en los que se diagnostique en la biopsia HSIL/AIN histológico se indicará tratamiento según el protocolo de nuestra unidad. Análisis molecular: En la muestra anal residual se realizará el análisis de la metilación de los genes ZNF582 y ASCL1 utilizando QIASure® (Qiagen, Hilden, Alemania). Análisis estadístico: Se calculará el rendimiento de la prueba de detección de VPH y del perfil de metilación para el diagnóstico de HSIL anal mediante la sensibilidad y especificidad. Los datos se analizarán mediante Stata. El nivel de significación estadística se establecerá en el 5% bilateral.

Resultados preliminares/esperados

Los resultados del estudio podrían ser fundamentales para plantear una estrategia de cribado de CA en el subgrupo de mujeres inmunocompetentes con infección genital por VPH.