






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Efectividad de un programa de cribado, basado en la Citología Anal,
Anoscopia de Alta Resolución y tratamiento ablativo, como estrategia
para Prevenir el Cáncer Anal Invasivo en Personas Infectadas por el Virus
de la Inmunodeficiencia Humana.**

Tesis presentada por **Boris Teófilo Revollo Barriga** para optar por el grado de Doctor
en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Dirigida por los doctores **Sebastián Videla Cés** y **Guillem Sirera Jimenez**.

Tutor: **Dr. Roberto Muga Bustamante**.

**Programa de doctorado de Medicina – Universidad Autónoma de
Barcelona, 2019**

Creo que los alpinistas escalan montañas porque siempre quieren ver lo que hay en la cima, quieren sentir la paz de observar un inmenso y bello paisaje desde lo alto y simplemente estar en paz consigo mismo. Creo que es lo más próximo a lo que siente un investigador cuando llega al final de un proyecto.

A Gabito y Paul, gracias por darme tanta fuerza para seguir caminando, gracias hijitos míos por hacer que tenga el sentimiento más lindo del mundo, el amor de padre. Gracias por permitir que les robe parte de nuestro tiempo juntos para terminar este proyecto.

A mis Hermanos, Aldrin, Rocio y Alejandra, sabemos lo que pasamos juntos hasta llegar donde hemos llegado, simplemente les doy las gracias por ser parte de mi vida.

A mis padres, Totito y Ruthica, gracias por el apoyo en la distancia.

AGRADECIMIENTOS.

Esta tesis ha sido como una carrera de resistencia donde he tenido muchas personas que me han ayudado de distintas maneras, quiero agradecer especialmente a:

J.M Llibre (Giuseppe) gracias por tu amistad, apoyo totalmente desinteresado en el momento más complejo del desarrollo de este trabajo, gracias por los cafés, por el tiempo que empleaste en ayudarme, a pesar de tener siempre un millón de cosas que hacer, muchas gracias amigo.

S. Videla, gracias por la paciencia e interés en sacar adelante esta tesis, gracias por las múltiples llamadas hasta altas horas de la noche, por el entusiasmo, los cabreos y sobre todo por esta frase que me dio tanta energía para seguir adelante, “Boris esta tesis la sacamos adelante, ahora lo tomo como un asunto personal”.

G.Sirera, gracias por tu apoyo, los artículos que siempre estabas dispuesto a buscar para ayudarme, gracias por tu frase favorita “Boris céntrate”

M. March, gracias por tu amistad, por la ayuda desinteresada en momentos realmente complicados.

R. Paredes, gracias por esos consejos que siempre estabas dispuesto a darme, gracias por la ayuda para poder desarrollar otros proyectos que sabes me ilusionan, gracias, amigo Pr. Paredes.

R. Muga por los consejos y la predisposición para escucharme y orientarme en puntos importantes para la escritura de esta tesis.

A la gran familia de la Unidad de VIH y personal de la Fundació Lluita contra la SIDA, son unos grandes compañeros, trabajadores apasionados que hacen que tengamos uno de los mejores ambientes de trabajo.

Por último, quiero agradecer a **B. Clotet**, simplemente gracias por la confianza que has puesto en mí.



El Dr. Sebastián Videla Cés, el Dr. Guillem Sirera Jimenez (Unidad de VIH, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol – Fundació LLuita contra la Sida) y el Dr. Roberto Muga Bustamante (Servicio de Medicina Interna, Universitari Germans Trias i Pujol).

Certifican, que el trabajo realizado en los artículos científicos y la redacción de la presente tesis doctoral titulada **“Efectividad de un programa de cribado, basado en la Citología Anal, Anoscopia de Alta Resolución y tratamiento ablativo, como estrategia para Prevenir el Cáncer Anal Invasivo en Personas Infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.”** ha sido realizada por Boris Teófilo Revollo Barriga y consideran que es apto para la lectura y defensa pública ante tribunal, para optar por el grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Barcelona, 9 de septiembre de 2019

Dr. Sebastián Videla Cés

Director

Dr. Guillem Sirera Jimenez

Director

Dr. Roberto Muga Bustamante

Tutor

PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS

AAR:	Anoscopia de Alta Resolución.
ACESI:	Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado
ASCUS:	(vocablo inglés, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)
AZT:	Zidovudina.
CECAI:	Carcinoma Escamo Celular Anal Invasivo
CI:	Carcinoma <i>in situ</i>
HSH:	Hombres que tienen Sexo con Hombres.
HSM:	Hombres que tienen Sexo con Mujeres.
IP:	Inhibidores de la Proteasa.
IR:	Infrarrojos.
ITIAN:	Inhibidores de la Retrotranscriptasa Inversa análogos de los Nucleósidos.
ITINN:	Inhibidores de la Retrotranscriptasa Inversa No análogos de los Nucleósidos.
ITS:	Infecciones de Transmisión Sexual
LEI:	Lesión Escamosa Intraepitelial (vocablo inglés, SIL: Squamous Intraepitelial Lesion)
LEIA:	Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto grado (vocablo inglés, HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
LEIB:	Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo grado (vocablo inglés, LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)
NIA	Neoplasia Intraepitelial Anal
SIDA:	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida.
STR:	del inglés, Single-Tablet Regimen
TAR:	Tratamiento Antirretroviral.

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VPH: Virus del Papiloma Humano.

ÍNDICE.

RESUMEN.	11
INTRODUCCIÓN	13
1. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	14
1.1 Epidemiología de la infección por el VIH.....	14
1.2 Nuevas estrategias de tratamiento y esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH.....	16
1.3 Envejecimiento, nuevos problemas de salud y cambios en la epidemiología del cáncer en la población infectada por el VIH.....	19
2. Infección por el Virus del Papiloma Humano.....	22
2.1 Virología básica del Virus del Papiloma Humano.....	22
2.2 Epidemiología de la infección del Virus del Papiloma Humano y coinfección por el VIH.....	24
2.3 Displasia, su relación con la infección por el Virus del Papiloma Humano.....	28
2.4 Diagnóstico de las displasias anales mediante anoscopia de alta resolución.....	34
2.5 Tratamiento de la displasia anal mediante coagulación con rayos infrarrojos.....	43
2.6 Cáncer anal, el papel del virus del papiloma humano en la oncogénesis.....	45
HIPOTESIS Y OBJETIVOS	47
MATERIAL Y METODOS	50
ARICULOS PUBLICADOS.	51
Artículo 1:	52
Routine Screening of Anal Cytology in Persons With Human Immunodeficiency Virus and the Impact on Invasive Anal Cancer: A Prospective Cohort Study.	
<u><i>Clinical Infectious Diseases.</i> Accepted 24 August 2019. In press.</u>	
Artículo 2:	64

Natural history of anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive men with normal baseline cytology.

AIDS Patient Care and STDs. Accepted 6 August 2019. In press.

RESULTADOS	86
DISCUSIÓN	91
CONCLUSIONES	102
LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	104
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
ANEXO: Publicaciones soporte de la tesis	123

RESUMEN.

Resumen.

El carcinoma escamo celular anal invasivo es un cáncer muy raro en la población general, pero muy frecuente los pacientes infectados por el VIH, principalmente los Hombres que tienen Sexo con Hombres, aunque los Hombres que tienen sexo con Mujeres y las mujeres infectadas por el VIH tienen también un riesgo mucho más alto que la población general. Actualmente no existe evidencia sobre la eficacia de las distintas estrategias empleadas para detectar y tratar las displasias anales de alto grado, que potencialmente pueden avanzar a un carcinoma escamo celular anal invasivo. El propósito de la presente tesis es demostrar la efectividad de un programa de cribado de displasia anal basada en la realización de citologías anales y anoscopia de alta resolución como estrategia de cribado de las displasias anales de alto grado, con el fin de prevenir el carcinoma escamo celular anal invasivo.

Summary.

Invasive anal squamous-cell carcinoma is a rare cancer in the general population, but common in HIV-infected patients, especially in Men who have Sex with Men, although Men who have sex with Women and women infected with HIV they also have a much higher risk than the general population. There is currently no evidence on the efficacy of the different strategies used to detect and treat high-grade anal dysplasia, which can potentially advance to an invasive squamous cell carcinoma. The purpose of this thesis is to demonstrate the effectiveness of an anal dysplasia screening program based of anal cytology and high resolution anoscopy to prevent nvasive anal squamous-cell carcinoma.

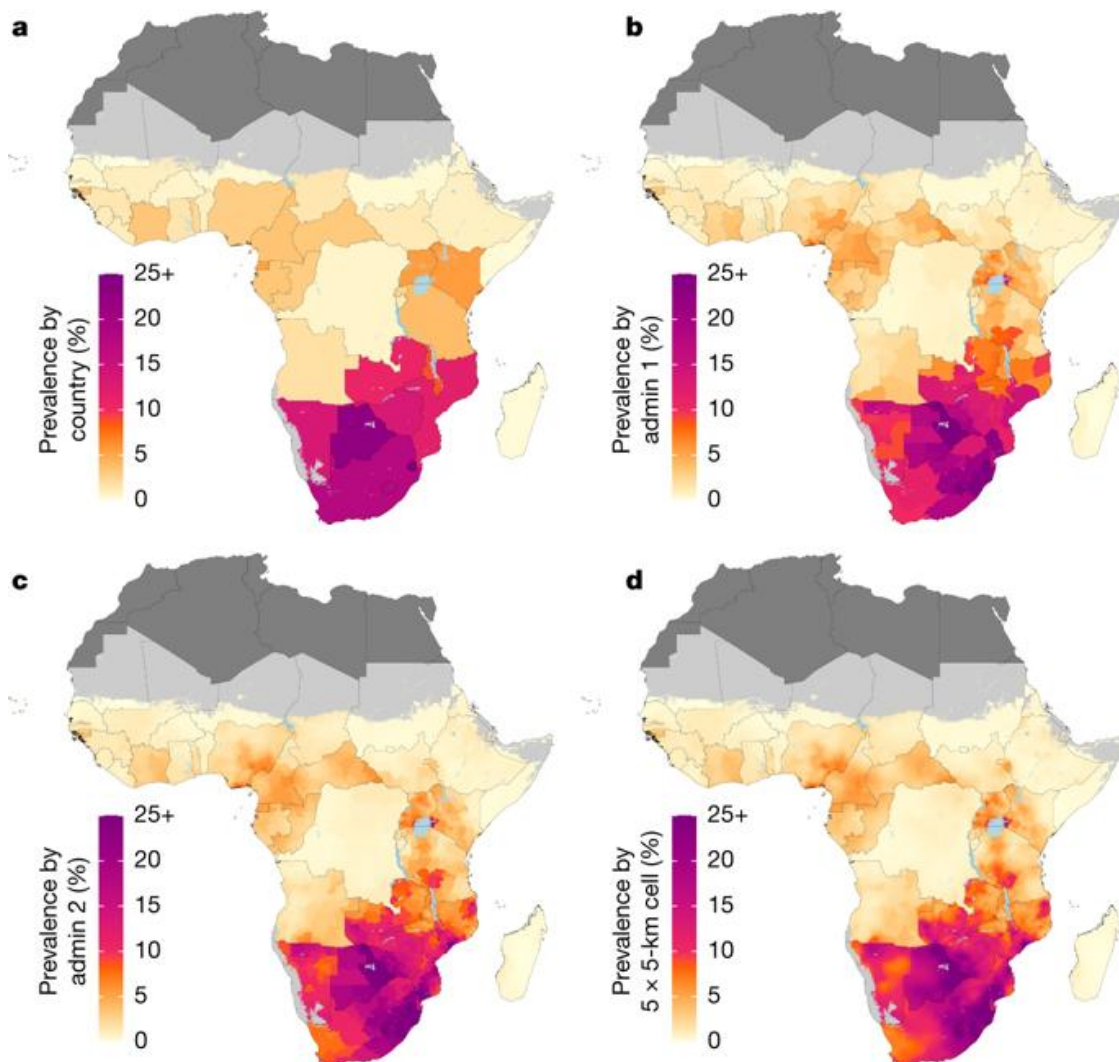
INTRODUCCIÓN.

1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

1.1 Epidemiología de la infección por el VIH

Hasta finales del 2017 habían 36.9 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo. la región con el mayor número de casos es el continente africano con 25.7 millones de pacientes VIH positivos (fig.1). Los países de la zona subsahariana son los más afectados con tasas de seroprevalencia que pueden superar el 20% (1). Un total de 21.7 millones (59%) de todos los pacientes están en Tratamiento Antirretroviral (TAR) (2).

Figura 1. Tasas de seroprevalencia del VIH en el continente africano en pacientes de 15-49 años en 2017, adaptado de Dwyer-Lindgren et al, Nature-2019.



Si analizamos datos locales, en el estado español se notificaron 3.381 nuevas infecciones durante el 2017, que representa una tasa de incidencia de 7.26 por 100.000 habitantes. El 84.6 % de los nuevos diagnósticos se dieron en los hombres y 15.4% en mujeres, con una tasa de incidencia significativamente más alta en las personas de sexo masculino (12.5 vs 2.2 por 100.000 habitantes). La mediana de edad fue más baja en los hombres (35 contra 38 años). En cuanto al modo de transmisión, el 54.3% de los nuevos diagnósticos se dieron en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). El 46% del total de nuevos diagnósticos fueron tardíos (CD4 <350 cells/ μ L) y el 26% del total fueron diagnósticos muy tardíos (CD4 <200 cels/ μ L) (3).

1.2 Nuevas estrategias de tratamiento y esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH.

El cambio en la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH tiene un punto de partida a mediados de los años 80, cuando se logró inhibir la replicación viral con fármacos que actuaban sobre la retrotranscriptasa inversa (4). Lamentablemente, se vio que el control de esta replicación viral y su impacto sobre la salud de los pacientes no era duradera en el tiempo (5). Posteriormente en los años 90 se demostró que un tratamiento basado en la combinación de tres fármacos era eficaz para mantener un control prolongado de la replicación viral. Esta estrategia de tratamiento consistía en una base de dos fármacos inhibidores de la retrotranscriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), lo que se llamaría el “backbone”, más un tercer fármaco; un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor de la retrotranscriptasa inversa no análogo de los nucleótidos (ITINN). Esta estrategia de tratamiento, denominada tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), tendría un gran impacto en la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH (6).

Una vez demostrada la eficacia del TARGA, se observó que la exposición a los ITIAN tenía entre otras, una toxicidad mitocondrial que frecuentemente se manifestaba en forma de lipodistrofia (7), una característica clínica que causó un gran estigma entre los pacientes infectados por el VIH en esa época. También existieron otros problemas relacionados con el tratamiento antirretroviral (TAR), más allá de la toxicidad inducida por los fármacos, los pacientes tenían que tomar muchos comprimidos diarios, hecho que no favorecía la adherencia al tratamiento y por lo tanto selección de resistencias.

Poco a poco se fueron desarrollando múltiples estrategias para favorecer la adherencia al TAR, demostrándose que un menor número de pastillas y de tomas favorecía la adherencia al tratamiento (8)(9). En este contexto se desarrollaron los STR (del inglés Single-Tablet Regimen) que tras demostrar su eficacia para mantener la supresión virológica en los pacientes que la tomaban (10), fueron convirtiéndose en las pautas de inicio o de cambio de tratamiento preferentes. El desarrollo de nuevas moléculas cada vez menos tóxicas universalizó el TAR y con ello, el control de la replicación viral efectiva, hecho que tuvo un gran impacto epidemiológico en cuanto a la disminución de transmisión del virus. Actualmente está demostrado que los pacientes que tienen una carga viral suprimida ($< 50 \text{ cop}/\mu\text{L}$) no transmiten el virus del VIH (11). Todos estos aspectos han hecho que en la actualidad no se cuente con prácticamente ninguna restricción al momento de iniciar el tratamiento en un paciente con un diagnóstico confirmado de una infección por el VIH, ya que está demostrado el impacto positivo sobre la salud del paciente, cuando inicia un tratamiento antirretroviral temprano, independiente del número de linfocitos T CD4+ (12).

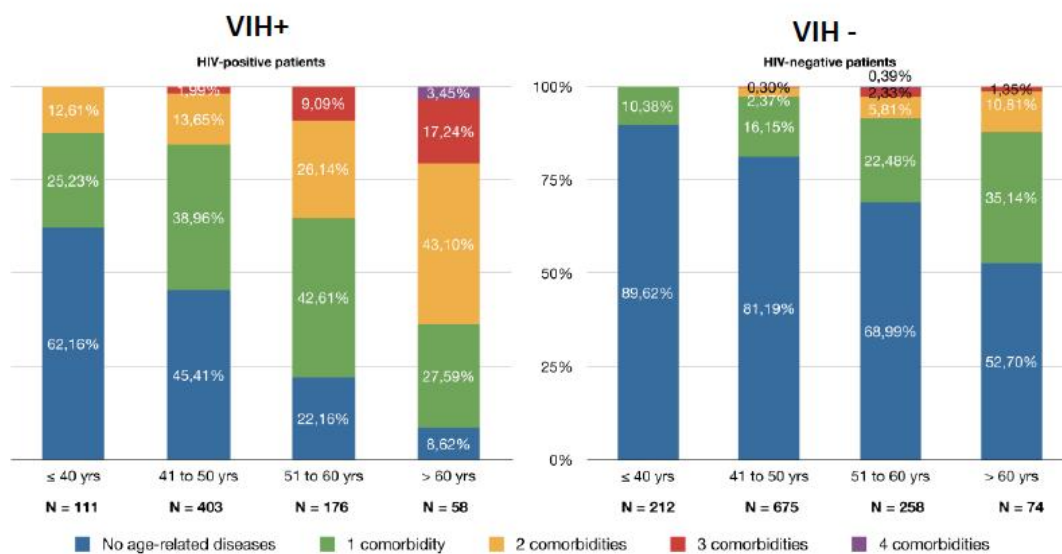
Si bien contamos con medicamentos que tienen prácticamente una toxicidad nula, se están desarrollando nuevas estrategias de tratamiento, con tendencia a disminuir el número de moléculas para controlar la replicación viral, tanto en pacientes con una carga viral suprimida como aquellos que inician un tratamiento. En este sentido las terapias duales han demostrado ser eficaces para el control del virus en pacientes que inician tratamiento (13) o en estrategias de simplificación (14). El desarrollo de nuevas formulaciones, como las moléculas de larga actividad (long-acting), cambiarán igualmente la posología y la vía de administración del TAR. Estos cambios tendrán un impacto evidente en la adherencia y la calidad de vida de los pacientes en el momento que estén disponibles. La combinación Cabotegravir/Rilpivirina en nanoformulaciones ha demostrado ser eficaz para controlar la replicación viral en pacientes previamente suprimidos, administrados cada cuatro u ocho semanas (15).

Todos estos avances en términos de disminución de fármacos, combinaciones en STR, tratamientos de actividad prolongada, toxicidad prácticamente nula en los tratamientos disponibles tienen un claro impacto en la calidad y la esperanza de vida de nuestros pacientes(16). Es importante un diagnóstico temprano de la infección por el VIH e inicio precoz del TAR por estar directamente relacionados con una mejoría en la esperanza de vida de estos pacientes (17).

1.3 Envejecimiento, nuevos problemas de salud y cambios en la epidemiología del cáncer en la población infectada por el VIH.

La mejora en la esperanza de vida de los pacientes infectados con por el VIH (16),(17) implica nuevos retos para mantener la calidad de esta en nuestros pacientes. Hay nuevos problemas relacionados con el envejecimiento de la población VIH positiva, por ejemplo; esta población tiene un mayor número de comorbilidades a edades más tempranas si se comparan con la población general (18) (Fig. 2)

Figura 2. Número de comorbilidades por grupos de edades en personas infectadas y no infectadas por el VIH. Adaptado de Guaraldi G et al. Clin. Infect. Dis. 53, 1120–1126 (2011).

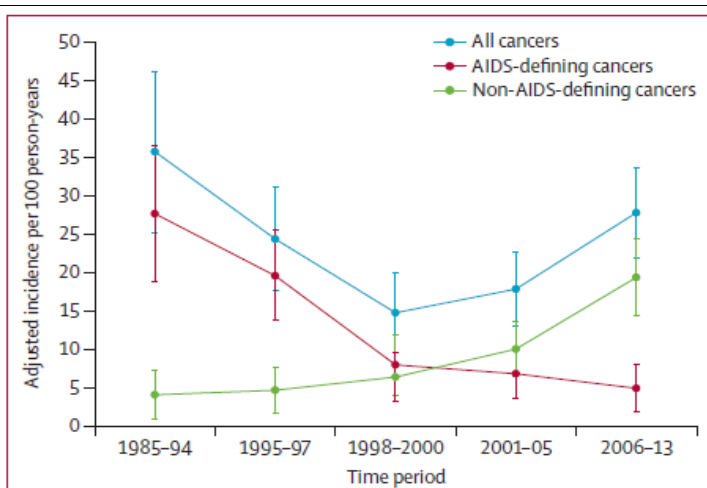
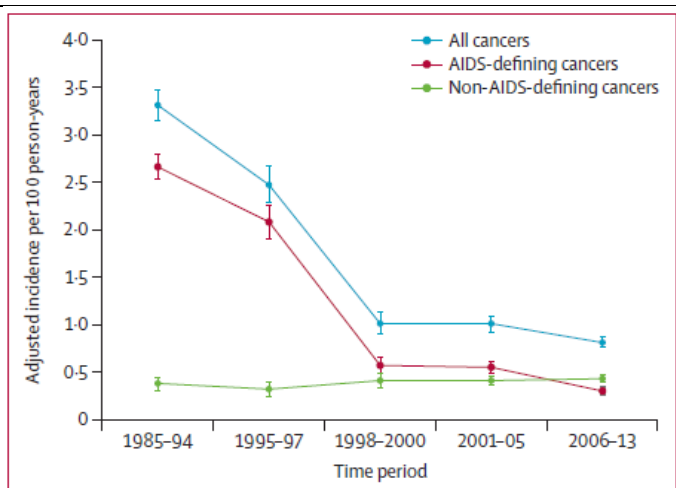


La mejora en el estado inmunológico de las personas infectadas por el VIH tiene un claro efecto en su esperanza de vida, este hecho ha tenido igualmente una influencia en el cambio de la epidemiología del cáncer en esta población. La incidencia de las neoplasias definatorias de SIDA han disminuido drásticamente y las neoplasias no-definatorias de SIDA van teniendo cada vez más importancia (19).

La figura 3 muestra datos de una cohorte de 22.263 pacientes infectados por el VIH en San Francisco, en la que se observan los cambios en la incidencia de primer y segundo cáncer en 3 décadas de análisis de dicha cohorte, además destaca la importante caída de los nuevos diagnósticos de neoplasias definatorias de SIDA.

Figura 3. Incidencia de primera y segunda neoplasia en pacientes infectados por el VIH.

Adaptado de Hessol et al. Lancet HIV 3018, 1–9 (2018).



Las coinfecciones por otros tipos de virus con un gran potencial oncogénico, como los virus de la hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr, virus del papiloma humano (VPH) y la exposición prolongada a los mismos juegan un papel importante en la génesis del cáncer. Otros factores relacionados son también algunos hábitos de vida, como el consumo de tóxicos, alcohol, tabaco y alteraciones de la inmunidad celular e inmunosenescencia (20)(21).

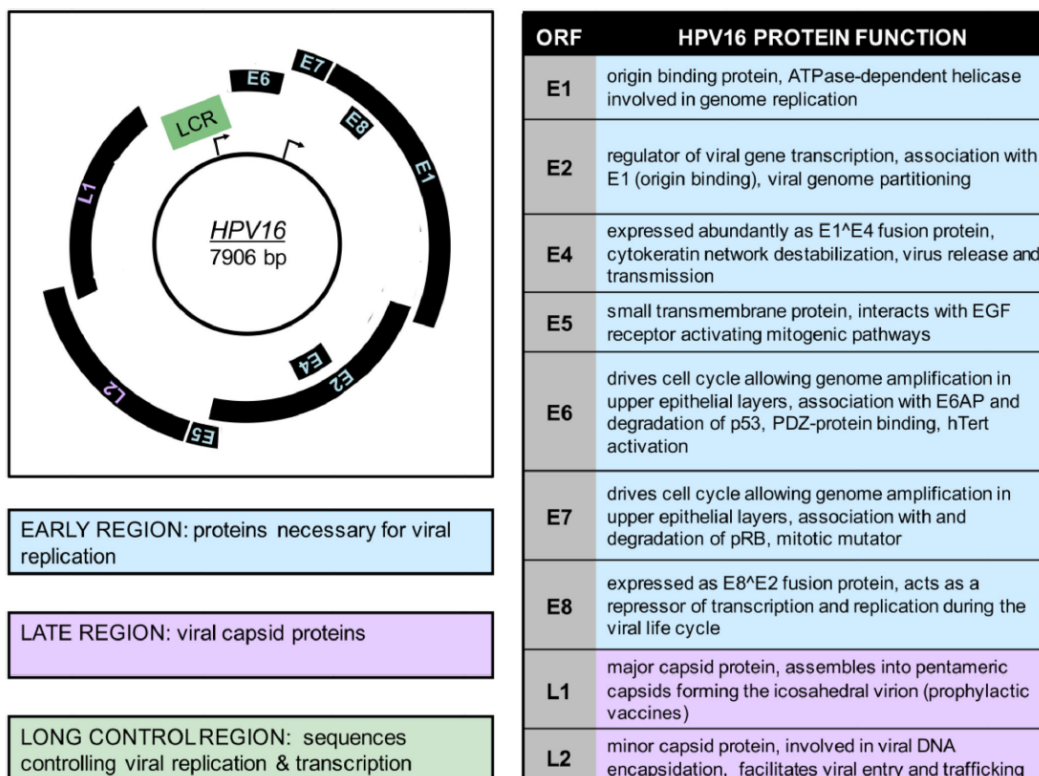
En el momento actual estamos frente a un cambio en las necesidades sanitarias de nuestros pacientes. Las enfermedades oportunistas son cada vez menos frecuentes, a pesar del número importante de pacientes que se diagnostican con un claro deterioro del estado inmunológico (3). Los cánceres no definatorios de SIDA tienen una mayor importancia en nuestros pacientes. Esto nos obliga a adaptar nuestra práctica clínica para poder ofrecer una atención integral, como un tratamiento adecuado de las comorbilidades, desarrollar programas de cribado de cánceres, con principal énfasis en los cánceres que son altamente prevalentes (ej: cáncer anal) en la población seropositiva.

2. INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

2.1 Virología básica del Virus del Papiloma Humano

El VPH pertenece al género Papilomavirus de la familia *Papovaviridae*, tiene un tropismo especial por las células del epitelio escamoso. Es un virus sin cubierta de aproximadamente 60nm de diámetro, tiene una cápside icosaédrica con un genoma de ADN circular bica-tenario de aproximadamente 8000 pares de bases. Contiene tres regiones genómicas que incluyen aproximadamente diez zonas de lectura abierta (ORFs del inglés open reading frames). La región temprana (E) contiene hasta siete ORF responsables de codificar las proteínas reguladoras virales, la región tardía (L) es la responsable de codificar las proteínas de la cápside viral y de la región larga de control (LCR del inglés long control region) (22)(23). (figura 4).

Figura 4. Organización del genoma viral del VPH, tipos de proteínas y función. Adaptado de Harden, M. E. et al. Human papillomavirus molecular biology. Mutat. Res. Mutat. Res. 772, 3–12(2017)



Las proteínas E6 y E7 destacan por interactuar con las proteínas supresoras del crecimiento tumoral, por lo tanto, tienen un rol muy importante en la génesis del cáncer.

Hasta el 2016 se habían identificado aproximadamente 205 diferentes tipos de VPH, que se han categorizado en 5 distintos géneros, 65 *Alphapapillomavirus*, 51 *Betapapillomavirus*, 84 *Gammapapillomavirus*, 4 *Mupapillomavirus* y un solo *Nupapillomavirus* y 19 otros tipos de VPH están pendientes de clasificar (24). Los *Alphapapillomavirus* tienen mayor importancia desde el punto de vista médico, ya que los virus de este género son los que en su mayoría están identificados como los causantes de neoplasias de cavidades orales, mucosas y el tracto anogenital de los seres humanos.

Tabla 1. Género, especies y tipos de HPV, patologías asociadas. Adaptado Harden, M. E. et al. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat. Res. Mutat. Res.* 772, 3–12 (2017).

Genus	Species	Representative HPV types	Tropism	Associated Diseases
Alpha-PV	$\alpha 1$	32	mucosal	Heck's disease
	$\alpha 2$	3, 10, 28	cutaneous	flat warts
	$\alpha 4$	2, 27, 57	cutaneous	common warts
	$\alpha 7$	18, 39, 45, 59, 68	mucosal	intraepithelial neoplasia, invasive carcinoma
	$\alpha 9$	16, 31, 33, 35, 52, 58	mucosal	intraepithelial neoplasia, invasive carcinoma
	$\alpha 10$	6, 11	mucosal	condylomata acuminata
		13		Heck's disease
Beta-PV	$\beta 1c$	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47	cutaneous	Epidermodysplasia verruciformis
	$\beta 2$	9, 15, 17, 22, 23, 37, 38	cutaneous	Epidermodysplasia verruciformis
	$\beta 3$	49	cutaneous	Epidermodysplasia verruciformis
Gamma-PV	$\gamma 1$	4, 65	cutaneous	Warts
	$\gamma 4$	60	cutaneous	Warts
Mu-PV	$\mu 1$	1	cutaneous	plantar warts
	$\mu 2$	63	cutaneous	Warts
Nu-PV	v	41	cutaneous	Warts

2.2 Epidemiología de la infección del Virus del Papiloma Humano y coinfección por el VIH.

La infección por el virus del papiloma humano es una de las infecciones sexuales más comunes en la población sexualmente activa. La persistencia de esta infección está asociada con múltiples patologías: benigna, relacionada relacionadas con VPH con bajo potencial oncogénico (p. ej. Verrugas) o las malignas relacionada con VPH con un alto potencial oncogénico y causantes de distintos tipos de cánceres (entre otros) del tracto anogenital (25)(26).

En cuanto a la epidemiología, se estima que el 11.7% (IC 95%: 11.6-11.7) de las mujeres con una citología cervical normal está infectada por el VPH, con diferencias considerables entre las distintas regiones del mundo, siendo mayor en el continente africano y Oceanía. La mayoría de estas infecciones (70-90%) son asintomáticas (27).

En Estados Unidos hay aproximadamente 14 millones de infecciones anuales, la mayoría de estas se resolverán espontáneamente en uno o dos años. La mayor prevalencia de la infección por el VPH en el cérvix se observa en edades inferiores a los 25 años con un 24% (IC 95%: 23.5-24.5), hay un claro declive en las edades más adultas. Este declive se ha observado tanto en la población europea como norteamericana, aunque esta tendencia no se cumple en todas las regiones del mundo, de hecho se ha observado un repunte de prevalencia en mujeres mayores de 65 años en algunos países del continente africano (28).

La prevalencia de infección por el VPH es significativamente más alta en las mujeres con alteraciones citológicas e histológicas. Las mujeres con una atipia de células

escamosas de significado indeterminado (ACESI) tienen una prevalencia de infección por el VPH del 52.5% (IC 95%: 51.6 - 53.3), 74.8% (IC 95%: 74.3-75.3) en las mujeres con una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIB). Estos porcentajes pueden llegar a ser tan altos como un 88.9% (IC 95%: 88.5-89.3) en las pacientes con una lesión histológica compatible con una displasia cervical de alto grado (CIN2/3)(27).

Entre el 80 y 90% de las personas expuestas al VPH terminarán aclarándolo mediante una respuesta inmune celular, los fallos en esta respuesta son los responsables de una infección persistente, de una reactivación viral y en el caso de una infección por tipos oncogénicos, el desarrollo de lesiones displásicas y cáncer. Existen igualmente factores relacionados con el tipo de infección VPH, hay niveles bajos de aclaramiento viral en el caso de los VPH de alto riesgo oncogénico (p. ej, VPH-16) (29).

La prevalencia, incidencia y persistencia de la infección por el VPH difiere entre la población infectada o no por el VIH, especialmente entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) VIH-positivos, quienes presentan una mayor prevalencia de coinfección por este virus, tanto a nivel del canal anal como en el pene, además de presentar porcentajes mayores de infección por el VPH de alto riesgo oncogénico (30).

Es importante destacar los altos porcentajes de prevalencia del VPH en el canal anal de la población HSH. Se han descrito prevalencias de infección anal del 60.4% (IC 95%: 55.7–64.9) en los HSH no infectados por el VIH y 78.2% (IC 95%: 73.3–82.7) en los HSH VIH-positivos, infección por VPH de alto riesgo oncogénico del 45.1 % (IC 95%: 40.5–49.8) y 64.7 % (IC 95%: 59.1–69.9) en ambos grupos respectivamente. Infecciones por múltiples tipos de VPH se han observado en el 65.9 % (IC 95%: 60.4–71.1) y 38.8% (IC 95%: 34.3–43.4) en HSH infectados y no por el VIH, al igual que la infección por virus con alto riesgo oncogénico (VPH-16 y VPH-18): 22.1% (IC

95%:17.6–27.1) / 14.2% (IC 95%: 10.5–18.5) vs 13.1% (IC 95%: 10.1–16.5) / 5.5% (IC 95%: 3.6–7.9) respectivamente (30).

Datos de nuestro grupo, de la cohorte CARH.MEN (CAAn Ruti HIV+ Men) de hombres infectados por el VIH (538 HSH y 195 hombres que tienen sexo con mujeres [HSM]), estimaron prevalencias igualmente altas de coinfección por el VPH de alto riesgo oncogénico a nivel de canal anal, siendo el VPH-16 el genotipo más prevalente: 31,6% y 6,8% entre HSH y HSM respectivamente(31).

A pesar de que los HSH tenían prevalencias más altas de infección VPH de alto riesgo, las tasas de incidencias de infección por el VPH-16 no fueron muy distintas entre ambos grupos: 5.9 nuevos casos por 1000 personas-mes [IC 95%: 4.3-7.9] para los HSH y 4.4 [IC 95%: 2.5-7.2] para los HSM (32).

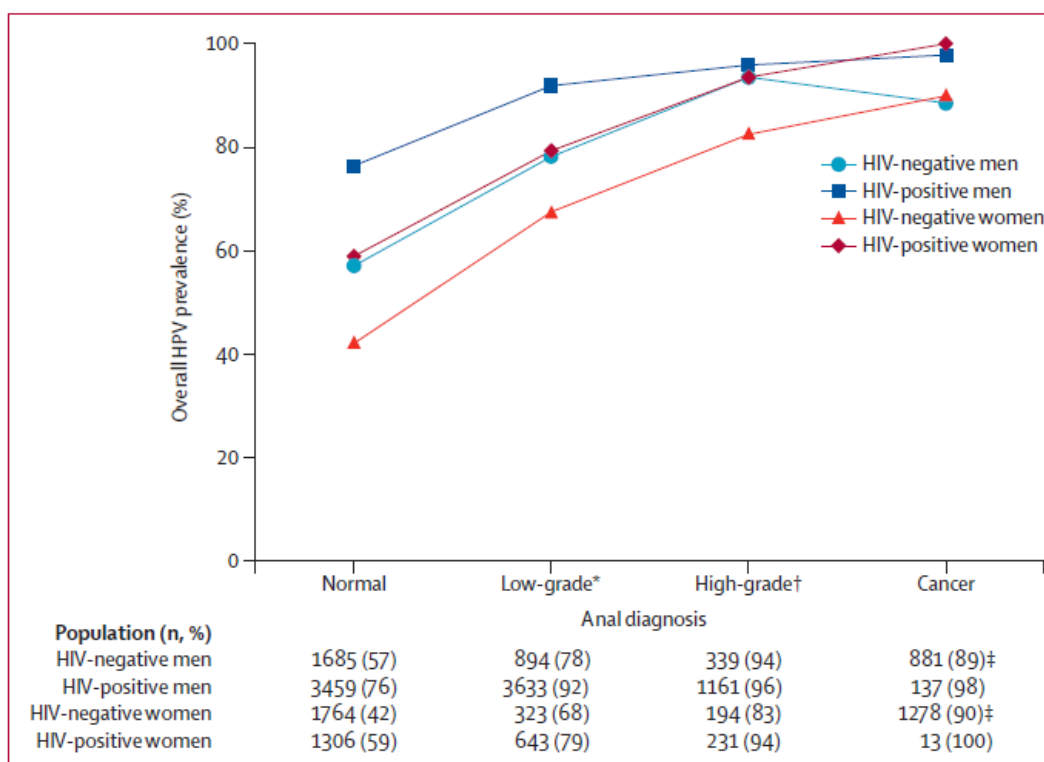
Prevalencias mucho más altas de infección por el VPH han sido observadas en cohortes de otras áreas geográficas, estimándose prevalencias del 100% y 94% para todos los distintos genotipos de VPH y para genotipos del VPH de alto riesgo en HSH infectados por el VIH en Tailandia. En esta misma población se han estimado igualmente prevalencias altas entre los HSH VIH-negativos, 70% para todos los genotipos de VPH y 54% para VPH de alto riesgo (33).

Aunque la mayor parte de los estudios están orientados a determinar datos de infección anal por el VPH principalmente en la población HSH infectada o no por el VIH, hay cada vez más estudios que aportan evidencia de prevalencias altas de infección anal de este virus en mujeres VIH-positivas, con prevalencias de infecciones anales por tipos de VPH de alto riesgo de hasta 57,9% (99/171) con un 81,8% (81/99) de éstas que están infectadas por más un tipo de VPH de alto riesgo oncogénico (34).

2.3 Displasia anal, su relación con la infección por el Virus del Papiloma Humano

La infección del epitelio escamoso anal por los VPH con alto riesgo oncogénico, en especial el VPH-16 y VPH-18, está relacionada con el desarrollo de lesiones displásicas anales, con una relación directa entre el grado de displasia y la prevalencia del VPH a nivel anal, especialmente en las personas infectadas por el VIH (35). (Fig5)

Figura 5. Prevalencia de infección por el VPH en personas VIH positivas y negativas y su relación con la displasia anal. Adaptado de Lin C. et al. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 18, 198–206 (2018).



Las personas infectadas por el VIH tienen valores mayores de prevalencia de coinfección por el VPH. Este hecho también tiene una relación directa con el desarrollo de displasia anal. Tener una infección por el VPH-16 o VPH-18 puede aumentar el riesgo de tener una displasia de alto grado (AIN2-3) OR: 14.8 (IC 95%: 3.51–57.32), este riesgo puede llegar hasta un OR 31.03 (IC 95%: 5.68–169.6) si hay una coinfección por ambos tipos. Otros factores que favorecen el desarrollo de una displasia anal de alto grado son; la edad, siendo mayor en los pacientes mayores de 50 años, y un recuento bajo de linfocitos T CD4+ (<50 células/ μ L) antes de iniciar el TAR (36).

La relación entre la coinfección por VIH / VPH y displasia anal es aún más evidente en los HSH (37). Este grupo de pacientes, más allá de tener tasas de prevalencia mucho más altas de infección por el VPH respecto a la población en general, tienen igualmente una prevalencia mucho más alta de los distintos grados de displasia anal. Así pues se han observado porcentajes significativamente altos de citologías anales alteradas en los HSH en comparación con las mujeres y HSM, al igual que porcentajes de displasia anal de alto grado cercanos al 31% comparados un 26 y 23% en mujeres y HSM (38). El tener relaciones anales receptivas está asociado con una mayor probabilidad de tener una displasia de alto grado y al contrario, recuentos de linfocitos TCD4 superiores a 500/ μ L son protectores (38).

El VPH interacciona con el epitelio escamoso básicamente en dos formas, la primera: el epitelio escamoso soporta la producción de virus, pero las lesiones son transitorias. Este proceso se puede manifestar en forma de lesiones histológicas compatibles con displasias de bajo y moderado grado o condilomas, estas lesiones son mayoritariamente asintomáticas. En la segunda forma, la interacción infección epitelio escamoso infectado por el VPH se manifiesta en forma de lesiones que generalmente

son clasificadas como premalignas, éstas son lesiones en las que el equilibrio entre la expresión genética viral y la diferenciación celular del epitelio se rompe. Se cree que hay una sobre expresión oncogénica viral que lleva a las células del epitelio escamoso a proliferar y expandirse de forma de un clon de células indiferenciadas, que tienen una replicación viral (VPH) persistente. Estos mecanismos hacen que se desarrollen la lesiones que pueden observarse con el anoscopio de alta resolución (AAR) y que podrían evolucionar hacia un cáncer anal invasivo (39) (40). La figura 6 representa esquemáticamente la evolución de displasia a cáncer anal invasivo.

Los primeros casos que demuestran la evolución de displasia anal a cáncer invasivo se describieron hace más de una década (41). Es muy probable que la fisiopatología de esta transformación, displasia anal a cáncer invasivo, tenga muchas similitudes con el cáncer cervical, de hecho, estas dos patologías comparten algunos aspectos clave en cuanto su etiología. Ambos cánceres están relacionados con la infección del epitelio escamoso por los distintos tipos de VPH de alto riesgo oncogénico.

A mediados de los años 80 ya se demostró la evolución de displasia a cáncer cervical, el 4,3% (41/948) de las pacientes que presentaban algún grado de displasia cervical, terminaban presentando un cáncer cervical en ausencia de tratamiento (42). Estos porcentajes pueden llegar hasta el 13% en las pacientes que presentan una displasia cervical de alto grado (CIN-III) (43).

La progresión de la displasia a cáncer anal ha sido descrita mayoritariamente en pacientes que tienen algún grado de inmunodepresión celular, en relación con un tratamiento inmunosupresor, trasplante o infección por el VIH. Una tasa de progresión a cáncer anal invasivo de hasta un 11% al cabo de 42 meses de seguimiento, ha sido descrita en una cohorte de 72 pacientes con una displasia anal de alto grado y alguna condición que cause un estado de inmunodepresión (41).

Hay cohortes que describen progresiones cercanas al 9% al cabo de 53 meses en pacientes con una displasia anal de alto grado (AIN-III), datos siempre extraídos de cohortes pequeñas de pacientes (3/35). En esta cohorte, los tres pacientes que desarrollaron el cáncer invasivo, tenían algún tipo de alteración en la inmunidad, en este caso relacionada con un tratamiento corticoideo de larga duración (44).

En el caso específico de los HSH infectados por el VIH, es probable que la progresión de displasia de alto grado a cáncer anal invasivo sea más agresiva, si la comparamos con los pacientes VIH negativos. De una cohorte de 138 pacientes en los que se diagnosticaron un cáncer anal o perianal entre 1997 y 2011 (con un seguimiento regular por una unidad de proctología), se observaron 27 casos de cáncer anal invasivo sobre una displasia anal de alto grado diagnosticada anteriormente (45). A 13 de estos pacientes se les había aplicado algún tipo de tratamiento sobre estas lesiones, pero a solo en tres de ellos se administró algún tipo de tratamiento considerado como curativo en la actualidad.

A pesar de los casos descritos de la progresión; displasia a cáncer anal y de la probable similitud con la evolución de las neoplasias cervicales, aún existen muchos aspectos desconocidos. Hay controversias respecto a la evolución de las lesiones de alto grado a cáncer o regresión de estas, conocer los factores que favorecen o protegen contra la evolución a cáncer, el rol protector del tratamiento de estas. Así pues, datos recientes de una cohorte de 592 pacientes, estiman un riesgo de evolución de displasia anal de alto grado (AIN-III) a cáncer del 1,2% (IC 95%: 0.7-2.5%) al año, hasta el 5.7% (IC 95%: 4 - 8,1%) a los 5 años de seguimiento. Más allá de éstas altas tasas de incidencia de cáncer, llama la atención el haber diagnosticado el mismo número de cánceres entre las personas que habían recibido o no algún tipo

de tratamiento para las displasias de alto grado, datos que contradicen el beneficio de tratar las displasias de alto grado (46).

En la misma cohorte se analizaron los factores que favorecían la evolución a cáncer, sin poder encontrar ninguno en el análisis multivariante, aunque con una clara tendencia en los pacientes de raza negra no hispánica (p-valor: 0.06) y los pacientes que presentaban condilomas anogenitales (p-valor: 0.07).

Hay otros estudios de cohortes que estiman tasas de progresión a cáncer mucho menores a los 5 años (1,7%) en pacientes VIH positivos con una citología compatible con una displasia de alto grado, con una estimación anual de progresión de 1 por cada 263 casos (47). Otros factores de riesgo de progresión a cáncer asociados son: tabaquismo, inmunosupresión y ausencia de tratamiento de las displasias de alto grado, este último dato iría en contradicción con los resultados descritos anteriormente (41)(44)(48).

Figura 6. Representación esquemática de la evolución de las lesiones displásicas anales hasta un cáncer invasivo. Adaptado de Joel Palefsky.

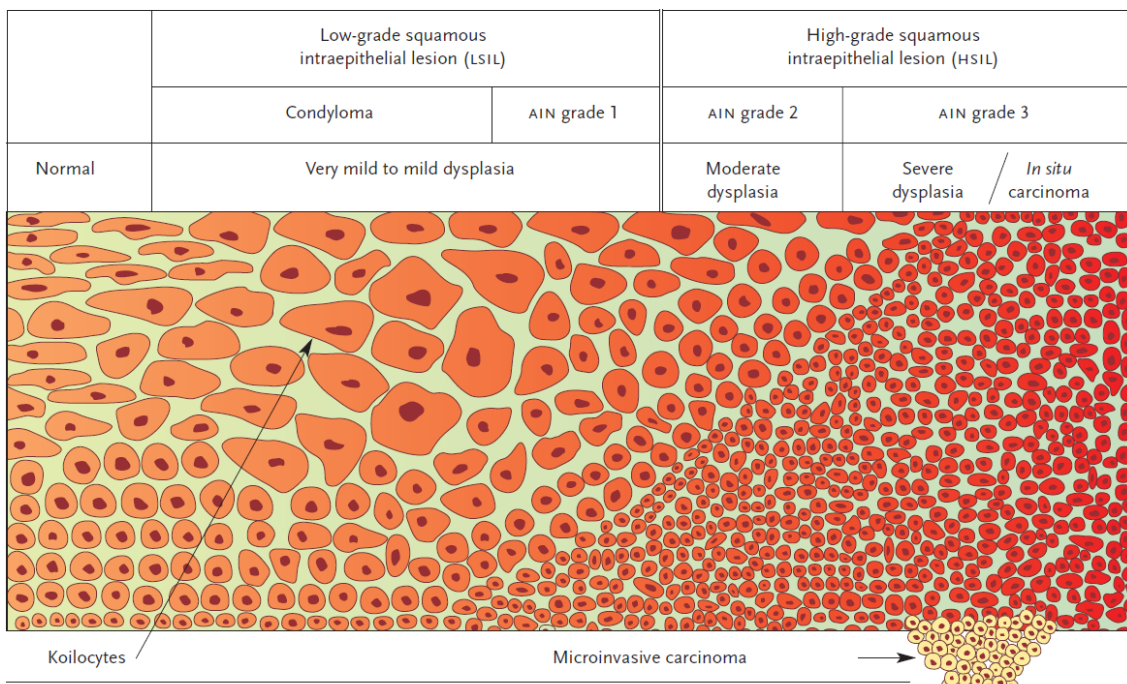


FIGURE 1. Schem
As shown in this

2.4 Diagnóstico de las displasias anales mediante anoscopia de alta resolución.

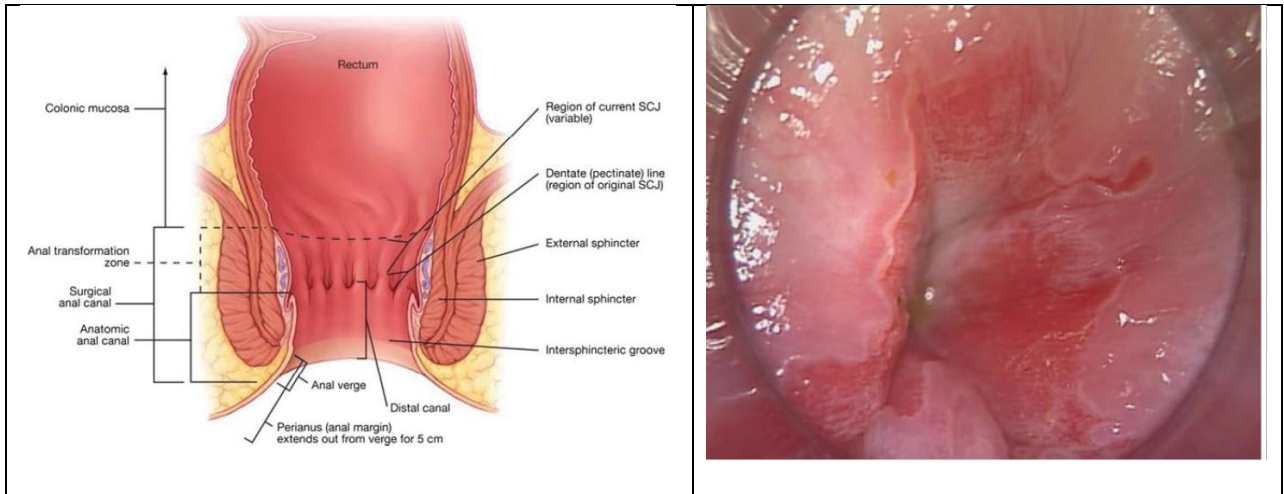
En 1925 el Dr. Hans Hinselmann publicaba los primeros resultados sobre la utilidad de evaluar las lesiones displásicas y neoplásicas cervicales en vivo mediante el uso de un microscopio. Posteriormente, en el mismo año, el patólogo austriaco Walter Schiller observó que las lesiones cervicales displásicas y neoplásicas no captaban el glicógeno. En ese momento propuso utilizar una solución que contenga yodo para delimitar más fácilmente las lesiones displásicas en los tejidos. Más tarde el médico francés Jean Guillaume Auguste Lugol desarrollo una solución yodada para poder usarla en la exploración, el Lugol. Finalmente en 1938 Hinselmann incorporaba la solución de Lugol y ácido acético para mejorar la sensibilidad de la exploración con el colposcopio (49). En los años 70 el uso del colposcopio se posicionaba como el método de referencia para el diagnóstico de las displasias cervicales. Esta técnica podía identificar hasta el 90% de las displasias, comparado con el 50% de lesiones identificadas en pacientes a las que se les realizaba una biopsia cervical de forma aleatoria (50). Basados en estos conocimientos se desarrollaron técnicas de tratamiento alternativas a las quirúrgicas, como el uso del láser, hasta llegar a la escisión con asa eléctrica empleada en la actualidad (51). Estos avances en el modo de diagnosticar y técnicas poco agresivas de tratamiento, han tenido un impacto evidente en la disminución de la tasa de incidencia del cáncer cervical, pasando de 36.3 por 100.000 mujeres en los años 30 a 7.2 por 100.000 mujeres año en los años 90 del siglo pasado. (52). En la actualidad, la colposcopia es el examen de referencia para el diagnóstico y tratamiento de lesiones displásicas con el fin de prevenir el cáncer cervical(53)(54).

Basados en las similitudes biológicas y morfológicas entre el cáncer anal y cervical, creemos que es posible el uso de un anoscopio de alta resolución para explorar la región anal con el fin de detectar lesiones displásicas de alto grado de manera análoga a la colposcopia, técnica que ha demostrado su eficacia en la prevención del cáncer cervical.

Podríamos definir la AAR como la exploración de la región perianal y canal anal con la ayuda de un anoscopio, que puede amplificar la visión de la zona explorada entre 8 y 20 veces. El canal anal es teñido previamente con ácido acético al 5% y/o solución de Lugol. Tras aplicar ácido acético al 5% durante dos minutos, se procede a la exploración de la región perianal y canal anal, principalmente la zona de transformación del epitelio columnar presente en la parte terminal del recto, al epitelio plano escamoso del canal anal, esta es la zona donde ocurre la mayoría de las metaplasias.

Entre los requisitos que debe tener una AAR para ser satisfactoria están: una completa observación del canal anal desde la zona de transformación y parte del borde distal del recto, el canal anal distal, la zona perianal y la zona en la que el epitelio anal se transforma en piel (55). (Figura 7)

Figura 7. Anatomía del canal anal (a), aspecto de la zona de transformación visualizada en una AAR. Adaptado de Darragh TM et al Ed (2011) y fotos realizadas por B.Revollo.



Existen diferentes características morfológicas y vasculares que nos pueden sugerir la presencia de una displasia anal de alto grado, que salvo dificultades técnicas del procedimiento o riesgo de sangrado, tienen que ser confirmadas mediante una biopsia antes de ser tratadas.

La aplicación de ácido acético permite delimitar las lesiones displásicas, ya que éstas toman una tinción blanca intensa que las diferencia del epitelio sano que las rodea (tabla 2). Igualmente podemos valorar los cambios vasculares que la acompañan con el fin de diferenciar una lesión escamosa intraepitelial de bajo o alto grado (LEIB o LEIA).

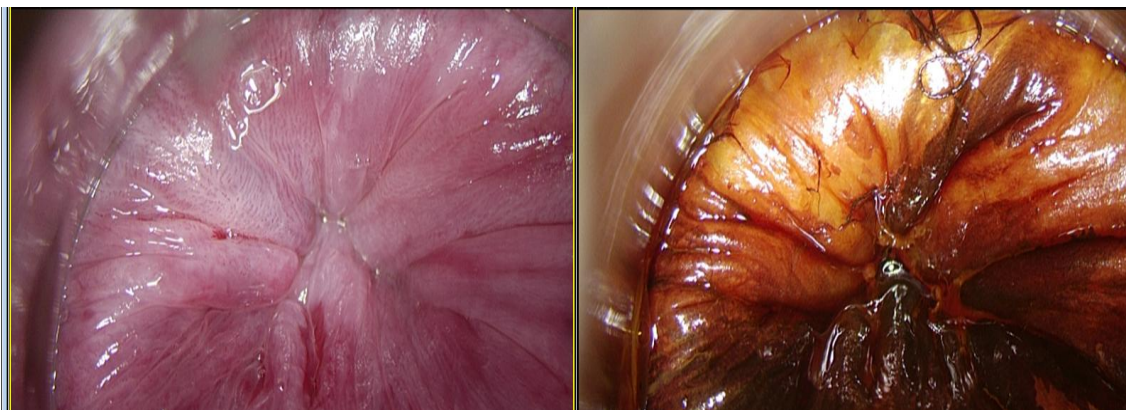
Tabla 2. Patrones frecuentes en la exploración anal con anoscopio de alta resolución.

Adaptado de Darragh TM , B.J., Jay N, Palefsky J, Ed (2011). (Darragh TM 2011)

Patrones típicos del epitelio escamoso en la AAR					
Patrones AAR	Tinción blanca AA	superficie	Márgenes	Vascularización	Lugol
ZTA normal	+ translucida	Plana	Borde blanco UEC	Ninguno	ZTA madura: + ZTA inmadura: -
Postratamiento	+	Plana	Indistintos	Vasos estriados	Neg./parcial/pos.
LEIB	++ a +++	Variablemente plana /elevada	Distintos/ indistintos	Puntuación serpenteada /capilares	Neg./parcial/pos.
LEIA	+ a +++	Plana/levemente elevada/engrosada	Distintos/ indistintos	Puntuación gruesa/mosaico. Vascularización atípica / ninguna.	Negativa
Cáncer	Variable	Irregular/elevada /ulcerada	Mal definidos	Vasos fríables. Atípicos	Negativa

*AAR: anoscopio de alta resolución. AA: ácido acético. ZTA: zona de transformación anal. LEIB: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. LEIA: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. UEC: unión escamo columnar.

Figura 8. Lesión anal plana compatible con una displasia de alto grado, teñida moderadamente con ácido acético, punteado rugoso desestructurado, Lugol negativa. Cortesía Dr. Corral.



El uso de la AAR se está extendiendo paulatinamente, pero aún son pocos los centros que ofrecen esta técnica a sus pacientes y de momento no hay uniformidad en las guías para su indicación en los distintos grupos de pacientes infectados por el VIH (56)(57).

Por ejemplo, las guías del departamento de salud del estado de Nueva York de los Estados Unidos, recomienda realizar una citología anal cada año a la población infectada por el VIH que cumplan los siguientes criterios: grupos de HSH, pacientes de cualquier orientación sexual con antecedentes de condilomas anogenitales y mujeres con una alteración histológica cervical o vulvar relacionada con la infección por el VPH. Si este grupo de pacientes presenta algún tipo de alteración citológica, se los refiere a una unidad de proctología para la realización de una AAR, aunque hay datos que demuestran altas tasas de displasias de alto grado en mujeres VIH que no cumplen los criterios previamente descritos (58) .

En un esfuerzo por uniformizar y definir los parámetros que garanticen una utilización adecuada de la AAR, la sociedad internacional de la neoplasia anal (IANS por sus siglas en inglés) ha creado un documento consenso en el que se definen los parámetros básicos para poder certificar la idoneidad del procedimiento. Es obligatorio

que un profesional que realiza las anoscopias realice por lo menos 50 procedimientos anuales, que identifique por lo menos 20 o más casos de displasias anales de alto grado en este mismo periodo, las citologías anales insatisfactorias tienen que ser inferiores al 5% en la población de alto riesgo y se tienen que diagnosticar una displasia anal de alto grado mediante biopsia en más del 90% de los pacientes que presenten una citología anal compatible con una displasia de alto grado (55).

La mayoría de las guías recomiendan realizar una AAR basadas en un diagnóstico de citología anal alterada previamente (tabla 3). Esta indicación nace nuevamente de la experiencia previa en el diagnóstico de displasia cervical.

El cribado de patología cervical basado en una citología alterada previa a la colposcopia está siendo empleado desde los años 60, incluso en ausencia de evidencia sobre el impacto positivo de esta estrategia en la disminución de los cánceres cervicales. Con el tiempo se observaría una drástica disminución de la tasa de incidencia de los cánceres cervicales tras la universalización de la citología cervical como estrategia de cribado (59), hecho que hace poco ético plantear en la actualidad un ensayo clínico aleatorizado con el fin de demostrar el papel protector de las citologías cervicales.

Basados en la experiencia del cáncer cervical, es previsible que la citología anal y la AAR sean una herramienta de utilidad para disminuir el carcinoma escamo celular anal invasivo (CECAI). Hay datos que demuestran que esta estrategia de cribado es costo-eficaz para reducir la incidencia de las lesiones displásicas de alto grado y cánceres invasivos en la población con alto riesgo (60), además de ser sencilla de implementar.

El valor predictivo positivo (VPP) de esta estrategia para el diagnóstico de cualquier grado de displasia es de 95.7 %, aunque con un porcentaje bastante bajo para detectar las displasias de alto grado, con un VPP del 55.9 % (61).

Datos extraídos de otras cohortes estiman una sensibilidad y especificidad de la citología anal del 84% y 39 % respectivamente, para detectar las displasias de alto grado. Si además usamos la detección de VPH en las citologías, se puede llegar hasta un 100% de sensibilidad para la detección de displasias anales de alto grado, pero con una especificidad del 16% (62).

Hay autores que sugieren la realización directa de AAR, sin basarse en una citología patológica, es la estrategia más coste-eficaz para detectar las displasias anales de alto grado (AIN2-3) (63), Estos resultados se basan en una cohorte de HSH infectados por el VIH, sin tener en cuenta el resto de la población (mujeres y HSM).

En cuanto a las lesiones histológicas, estas se clasifican en distintos grados de neoplasia intraepitelial anal (acrónimo en inglés AIN), aunque se puede usar la clasificación de Richart (AIN I/II/III) actualmente se prefiere el término de carcinoma escamo celular anal superficialmente invasivo (acrónimo en inglés SISCCA) para referirse a las lesiones histológicas anales en general. El SISCCA tiene que tener algunas características: ≤ 3 mm de invasión en el estroma y una superficie máxima horizontal de ≤ 7 mm(64). La tabla 3 resumen las clasificaciones de las lesiones citológicas e histológicas.

Se han desarrollado igualmente otras herramientas para mejorar el diagnóstico de las lesiones de alto grado, entre ellas las técnicas de inmunohistoquímica con el marcador P16, que puede ayudar a aclarar el diagnóstico de una displasia de alto grado en caso

de existir dudas a la evaluación de la biopsia con la tinción de hematoxilina y eosina sola(65).

Tabla 3. Clasificación de las citologías anales según Bethesda. Clasificación de la severidad de la neoplasia intraepitelial en las biopsias. Adaptado de <https://www.hivguidelines.org/hiv-care/anal-dysplasia-cancer/>.

Clasificación citológica e histológica de la displasia anal.	
Clasificación de las citologías anales según Bethesda (2014)	
ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)	Atipia celular escamosa de significado incierto
ASC-H (Atypical squamous cells, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) cannot be excluded)	Atipia celular escamosa, sin poder descartar una lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion)	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion)	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
Cáncer	
Neoplasia intraepitelial anal: AIN (ing. Anal Intraepithelial neoplasia)	
AIN I (Low-grade anal intraepithelial neoplasia)	Neoplasia intraepitelial anal de bajo grado.
AIN II (Moderate-grade anal intraepithelial neoplasia; may be a low-grade or high-grade lesion)	Neoplasia intraepitelial anal de bajo o alto grado.
AIN III (High-grade anal intraepithelial neoplasia)	Neoplasia intraepitelial anal de alto grado.
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>

2.5 Tratamiento de la displasia anal mediante coagulación mediante la aplicación de rayos infrarrojos.

El tratamiento de la displasia anal (AIN) es probablemente la mejor estrategia para prevenir el CECAI. Existen distintas estrategias ablativas de lesiones localizadas, entre ellas la terapia con láser, crioterapia, electrocauterio, coagulación con infrarrojos (IRC del inglés Infrared Coagulation), escisión quirúrgica y agentes tópicos como por ejemplo el ácido tricloroacético (66)(67)(68)(69)(70).

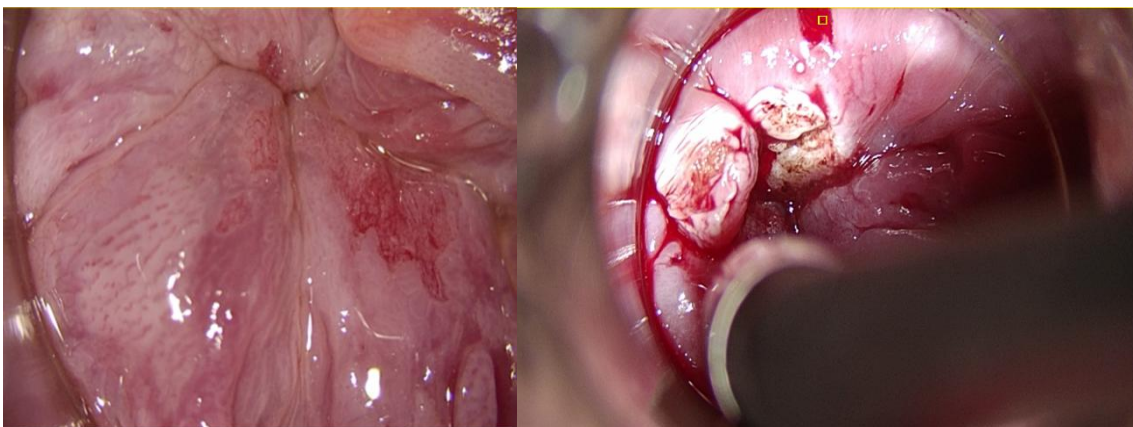
La base del tratamiento es poder eliminar las lesiones displásicas de forma eficaz con una técnica mínimamente invasiva. El tratamiento de las lesiones anales mediante la utilización de IRC (figura 9) fue introducida en los años 90, aunque la técnica ya se conocía desde finales de los 70 del siglo anterior. Esta técnica ha demostrado ser sencilla y efectiva para tratar las displasias de alto grado anal, el procedimiento requiere administración de anestesia local con mínimos efectos secundarios (71)(72). El tratamiento con IRC ha demostrado ser eficaz para tratar las displasias anales, con tasas de curación de las displasias de alto grado del 62%, comparados con un seguimiento sin ningún tipo de intervención (30%). Los efectos adversos más comunes tras el tratamiento son; el dolor y sangrado anal leve o moderado. No se han descrito eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (73).

Si bien la eficacia del tratamiento con IRC está demostrada, es necesario determinar la tasa de recurrencia tras el tratamiento con esta técnica. Hay datos que estiman tasas de recurrencia al año de tratamiento del 61% en los pacientes HSH VIH-positivos, comparado con un 38% en los pacientes VIH-negativos. Estos porcentajes disminuyen al 49 y 38% tras un segundo tratamiento en ambos grupos respectivamente. Se han observado tasas altas de curación (67 y 80% respectivamente) tras un primer tratamiento en los pacientes con una lesión única

(74). Datos propios de la cohorte de pacientes seguidos en nuestra unidad, objetivan tasas de recurrencia mucho menores, 16% a los 30 meses de seguimiento [media (rango) tiempo recurrencia (18–43) meses] (75).

Existen pocos datos sobre la eficacia de otras técnicas de tratamiento menos invasivas, técnicas que podrían ser usadas en pacientes que no pueden beneficiarse de un tratamiento con IRC, como es el caso de los pacientes que presentan múltiples lesiones o que tengan un riesgo de sangrado importante, como por ejemplo el tratamiento de una lesión sobre un paquete hemorroidal. La aplicación de ácido tricloroacético (TCA) puede ser una alternativa para estos casos, tasas de remisión de las displasias anales pueden ser de hasta el 78,6% (76). Si bien estos datos podrían abrir la posibilidad a utilizar el TCA de forma sistemática en el tratamiento de las displasias anales, los datos con los que disponemos salen de cohortes con pocos pacientes y no hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen esta estrategia con las otras técnicas usadas más frecuentemente.

Figura 9. Displasia anal de alto grado confirmada por biopsia, tratamiento con rayos infrarrojos. Cortesía Dr. Corral.



2.6 Cáncer anal, el papel del virus del papiloma humano en la oncogénesis.

El papel oncogénico de los distintos tipos del VPH ha sido demostrado en la fisiopatología de distintos tipos de tumores. A finales de los años 70 se demostraba la relación entre la infección por los tipos VPH 5 y 8 con la *Epidermodysplasia verruciformis*. Los pacientes con esta rara enfermedad rara hereditaria tienen una especial dificultad para aclarar este tipo de beta VPH. Es por ello que desarrollan lesiones dérmicas con un alto potencial oncogénico, especialmente en zonas corporales expuestas al sol (77),(78).

Los beta VPH también juegan un rol importante en la génesis de otros tipos de cáncer de piel no melanocíticos, principalmente en los pacientes que tienen alguna enfermedad que afecte la inmunidad celular, como por el ejemplo los paciente con tratamiento inmunosupresor por trasplante de órganos (79),(80).

Dentro de los distintos géneros, los alfa VPH de alto riesgo oncogénico son los que mayor importancia clínica tienen, actualmente se estima que estos HPV son los causantes del 5.2% de todos los cánceres en los seres humanos, entre ellos, el cáncer de cuello uterino, que es el cuarto tipo de cáncer relacionado con una infección más frecuente en la población general, hasta en el 70% de estos cánceres son causados por VPH-16 y VPH-18 (81),(82).

Hasta en el 95.7% de los cánceres anales se ha demostrado una infección de por lo menos uno de los distintos tipos oncogénicos del VPH, siendo los tipos 16 y 18 los que mayoritariamente estaban presentes en estos tumores (83). En los Estados Unidos de Norteamérica se ha estimado una tasa de incidencia de cáncer asociados al VPH del 12.2 por 100.00 habitantes-año, el cáncer anal fue el tercer cáncer (6000 pacientes) en importancia dentro de estos tumores (84). Este cáncer es poco frecuente en la población general, con una tasa de incidencia de <2 casos por 100.000 habitantes-año (85), con tasas de incidencia mucho más altas en determinados grupos de pacientes, como por ejemplo los HSH no infectados por el VIH, con 35 casos por 100.000 habitantes-año.

Al contrario de la población en general, los pacientes infectados por el VIH tienen tasas de incidencia de cáncer anal que pueden llegar a ser hasta 100 veces superiores respecto a la población general: 131 [(95% CI): 109–157] por 100.000 personas-año. Dentro la población infectada por el VIH, igualmente las mujeres y los HSM pueden llegar a tener tasas de hasta 30 (IC 95%:17–50) y 46 (IC 95%:25–77) por 100.000 personas-año, respectivamente (86).

A pesar de estas tasas de incidencia tan altas, actualmente no existe un consenso en cuanto una estrategia uniforme de cribado y tratamiento de las lesiones displásicas (87). Este hecho es llamativo, ya que el impacto de esta enfermedad en la población infectada por el VIH (50,7 por 100.000 personas-año) (88) es tan importante como otros tipos de cáncer de la población no infectada, para la que si existen un consenso en los programas de cribado, como por ejemplo el cáncer de mama (43.1 por 100.000 personas-año)(89).

HIPÓTESIS y OBJETIVOS

HIPÓTESIS.

Hipótesis principal:

El cribado y tratamiento ablativo de la displasia anal de alto grado mediante citologías anales y anoscopia de alta resolución, es una estrategia eficaz para prevenir el cáncer anal invasivo.

Hipótesis secundarias:

- A. Los hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres, tienen mayor tasa de incidencia de cáncer anal invasivo que los hombres infectados por el VIH que tienen sexo con mujeres.

- B. Las mujeres VIH-positivas tienen una tasa de incidencia de cáncer anal invasivo similar a los hombres infectados por el VIH que tienen sexo con mujeres.

- C. La infección por el virus del papiloma humano y el no estar en tratamiento antirretroviral son factores predictivos que favorecen el desarrollo (incidencia) de una displasia anal en hombres VIH-positivos con una citología anal normal de base.

OBJETIVOS.

Objetivo principal:

Determinar la efectividad de un programa de cribado de cáncer anal, basado en citología anal, anoscopias de alta resolución en paciente VIH positivos y tratamiento ablativo de la displasia anal de alto grado, mediante la incidencia de cáncer anal invasivo.

Objetivos secundarios:

- A. Estimar la incidencia de cáncer anal invasivo en pacientes VIH-positivos (HSH, HSM y mujeres).

- B. Analizar los factores predictivos independientes que se asocian con el desarrollo (incidencia) de una displasia anal en pacientes VIH-positivos varones.

MATERIAL Y METODOS.

ARTICULOS PUBLICADOS:

Artículo 1:

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

Clinical Infectious Diseases. Accepted 24 August 2019. In press.

Boris Revollo, Sebastián Videla, Josep M. Llibre, Roger Paredes, Marta Piñol, Francesc García-Cuyàs, Arely Ornelas, Jordi Puig, David Parés, Javier Corral, Bonaventura Clotet, and Guillem Sirera.

Factor de impacto: 9.055

“Cribado Rutinario con Citología Anal en Personas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana y el Impacto en el Cáncer anal Invasivo: Estudio de una Cohorte Prospectiva”

Antecedentes: La eficacia de los programas de cribado para prevenir el cáncer anal en las personas infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) no está establecido.

Métodos: Con el objetivo de determinar el impacto del programa de cribado en la detección de los precursores del cáncer anal, se ha estimado la incidencia de carcinoma escamo-celular anal invasivo (CECAI) en personas con infección por el VIH-1. Realizamos un estudio unicéntrico y un análisis retrospectivo, de una cohorte prospectiva de pacientes infectados por el VIH-1 que siguen controles ambulatorios en una unidad de VIH de referencia, desde enero de 2005 en adelante. Todos los pacientes de esta unidad de VIH fueron invitados a participar en un programa de cribado continuo y estructurado de prevención del cáncer anal. Se estimó la incidencia del CECAI y se hizo un análisis comparativo entre los sujetos que participaban en el programa de cribado (grupo de cribado) y aquellos que declinaron su participación en este programa (grupo de no cribado). Para reducir cualquier sesgo de selección, aplicamos un análisis de “propensity score”.

Resultados: Incluimos 3111 personas infectadas por el VIH-1 (1596 hombres que tienen sexo con hombres [HSH], 888 hombres que tienen sexo con mujeres [HSM], 627 mujeres, edad media de 41 años), con una mediana de seguimiento de 4.7 años (14.595 pacientes-año de seguimiento); 1691 (54%) participaron en el programa de cribado. Diez pacientes fueron diagnosticados de un CECAI: 2 (HSH) en el grupo de cribado y 8 (4 HSH, 2HSM y dos mujeres) en el grupo de no cribado. Las tasas de incidencia del CECAI fueron de 21.9 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.7–70.3) y 107.0 (IC 95%, 46.2–202.0) por 100 000 personas-año, respectivamente. Luego de ajustar los resultados por un “propensity score”, se encontró una diferencia significativa a favor del grupo de cribado (Hazard Ratio, 0.17; IC 95%, 0.03–0.86).

Conclusiones: El número de casos de CECAI fue significativamente bajo en las personas infectadas por el VIH que siguieron controles en el programa de cribado basado en citologías anales, anoscopia y tratamiento ablativo. Estos resultados tienen que ser validados en ensayos clínicos aleatorizados.

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

1.10 Boris Revollo,^{1,2,a} Sebastián Videla,^{2,3,a} Josep M. Llibre,^{1,2} Roger Paredes,^{1,4} Marta Piñol,⁵ Francesc Garcia-Cuyas,⁵ Arelly Dmelas,² Jordi Puig,²
1.15 David Pares,⁵ Javier Corral,⁵ Bonaventura Clotet,^{1,2,4,5} and Guillem Sirera^{1,2}

AQ2 ¹Infectious Diseases Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona/Autonomous University of Barcelona, ²Fight AIDS Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, ³Clinical Research Support Unit, Clinical Pharmacology Department, Bellvitge University Hospital/Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL)/University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, ⁴IrsiCaixa AIDS Research Institute, Badalona, and ⁵Universitat de Vic-UCC, and ⁶Department of Surgery, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona/Autonomous University of Barcelona, Spain

1.15 **Background.** The efficacy of screening programs to prevent anal cancer in persons with human immunodeficiency virus 1
1.20 (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
1.25 anal squamous-cell carcinoma (IASCC) in persons with HIV-1, we performed a single-center, retrospective analysis of a prospective
1.30 cohort of outpatients with HIV-1 attending a reference HIV unit from January 2005 onward. All participants were invited to participate
1.35 in a continued structured screening program for anal cancer prevention. We estimated the incidence of IASCC and performed
1.40 a comparative analysis between subjects enrolled in the screening program (screening group) and those who declined to participate
1.45 (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-
1.50 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
1.55 (54%) participated in the screening program. Ten patients were diagnosed with IASCC: 2 (MSM) in the screening group and 8 (4
1.60 MSM, 2 MSW, and 2 women) in the nonscreening group. The incidence rates of IASCC were 21.9 (95% confidence interval [CI],
1.65 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
1.70 was significant in favor of the screening group (hazard ratio, 0.17; 95% CI, 0.03–0.86).

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

Keywords. HIV-infected subjects; anal cancer; anal screening program; anal cytology; high-resolution anoscopy; human pap-
1.80 illoma virus.

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

2.35 have sex with women (MSW) and in women with HIV-1 are 46
2.40 (95% CI, 25–77) and 30 (95% CI, 17–50) per 100 000 person-
2.45 years, respectively [5]. These incidence rates of IASCC in PLHA
2.50 are much higher than those seen in the general population (<2
2.55 new cases per 100 000 person-years) [6–15].

2.60 Although there are substantial differences between the nat-
2.65 ural histories of anal and cervical HPV infection [16], including
2.70 slower anal HPV clearance in men and persisting rates of anal
2.75 HPV infection and dysplasia with age, it is believed that, as with
2.80 cervical cancer, IASCC could potentially be prevented through
2.85 screening programs. For anal cancer, screening by means of anal
2.90 cytology with follow-up high-resolution anoscopy (HRA) when
2.95 needed should facilitate the detection and subsequent treat-
3.00 ment of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs).
3.05 However, there is as yet no full consensus on the best strategy
3.10 for detecting HSILs in such screening programs. A US National
3.15 Cancer Institute–sponsored multicenter randomized trial
3.20 (Anal Cancer HSIL Outcomes Research [ANCHOR] Study)
3.25 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 XXXX XX, XXXX.

^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@fisisda.org).

Clinical Infectious Diseases® 2019;XX(XX):1–11
© 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

2.5	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].	
2.10	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.	
2.15		
2.20		
	METHODS	
	Study Design	
2.25	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.	
AQ8		
2.30		
2.35		
	Study Population	
2.40	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.	
2.45	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	
2.50		
2.52		
	neoplasia [AIN; low grade: AIN-1; high grade: AIN-2/3]) from directed biopsies using HRA.	2.55
	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	
2.60	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.	
2.65	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.	2.70
AQ9		
2.75		
	Anal Canal Cytological Procedure	2.85
2.80	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.	
2.85		
AQ10		
2.90		
	High-resolution Anoscopy Procedure	2.95
2.95	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.	2.100
2.100		
2.104		

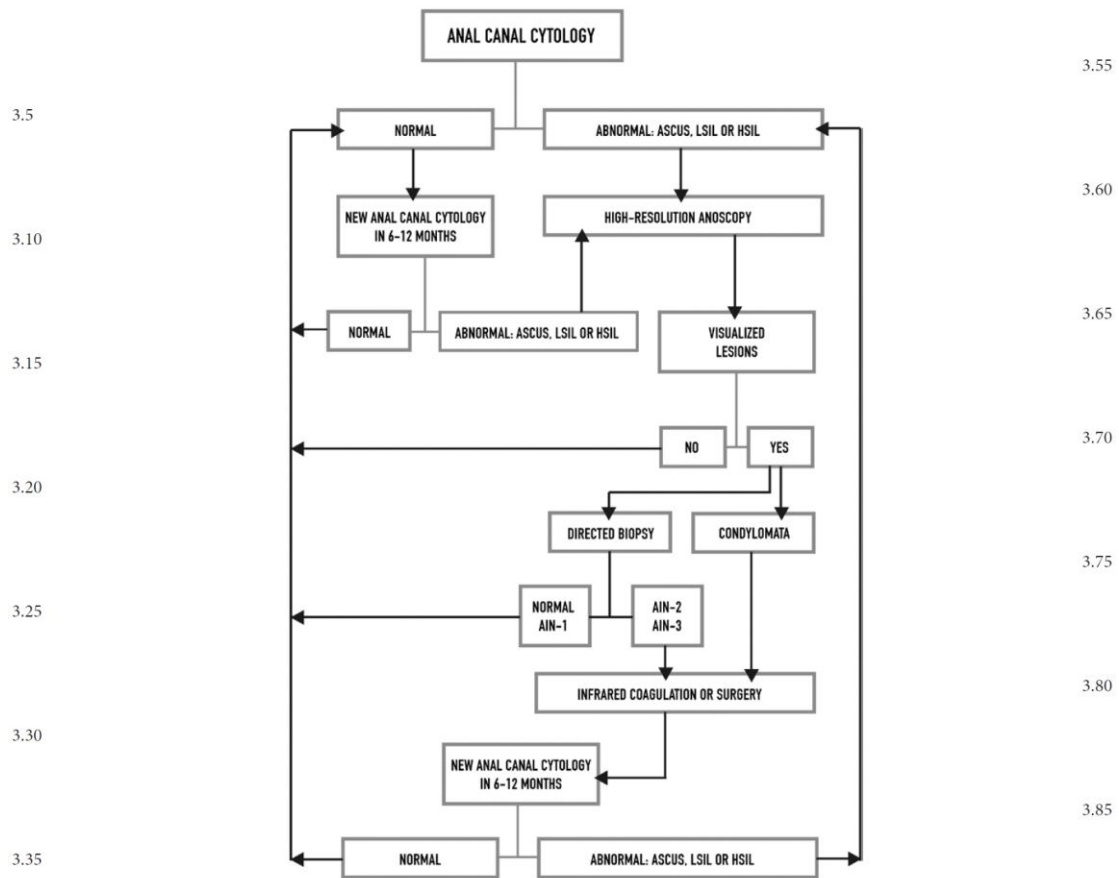


Figure 1. Flow chart of the screening program for anal cancer prevention in people with human immunodeficiency virus infection. Abbreviations: AIN, anal intraepithelial neoplasia; ASCUS, atypical squamous cells of unknown significance; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade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

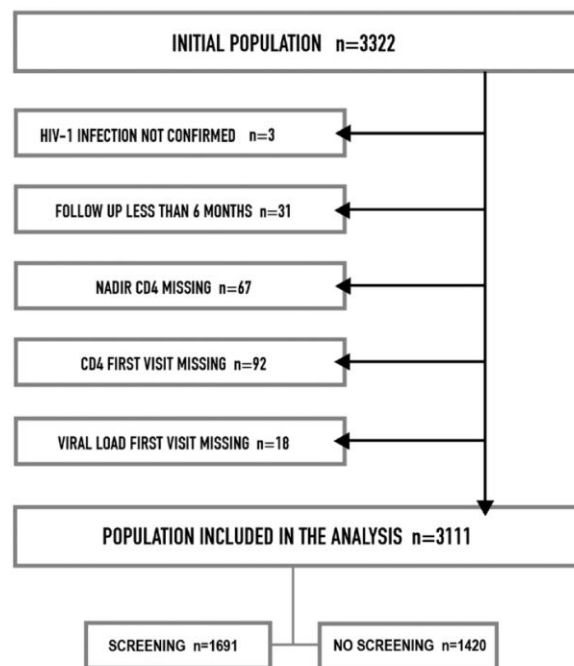


Figure 2. Study flow chart. Abbreviation: HIV-1, human immunodeficiency virus 1.

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population

	Enrolled in the Screening Program (n = 1691)	Not Enrolled in the Screening Program (n = 1420)	P	
5.5	Baseline Characteristics			
	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
5.10	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
5.15	HIV-1 plasma RNA: <50 copies/mL, n (%)	1020 (60)	656 (46)	<.001
AQ12	Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.			

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, 0.03–0.4%) for the screening group and 0.6% (95% CI, 0.3–1.1%) 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, 0.04–0.97). 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 (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, 0.03–0.86).

In the screening group, the cumulative incidence of IASCC in MSM was 0.2% (2 out of 1095; 95% CI, 0.1–0.7%), with no cases among MSW (0%; 0 out of 257; 95% CI, 0.0–1.5%) 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, 0.3–2.0%), 0.3% in MSW (2 out of 631; 95% CI, 0.1–1.2%), and 0.7% in women (2 out of 288; 95% CI, 0.2–2.5%). 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

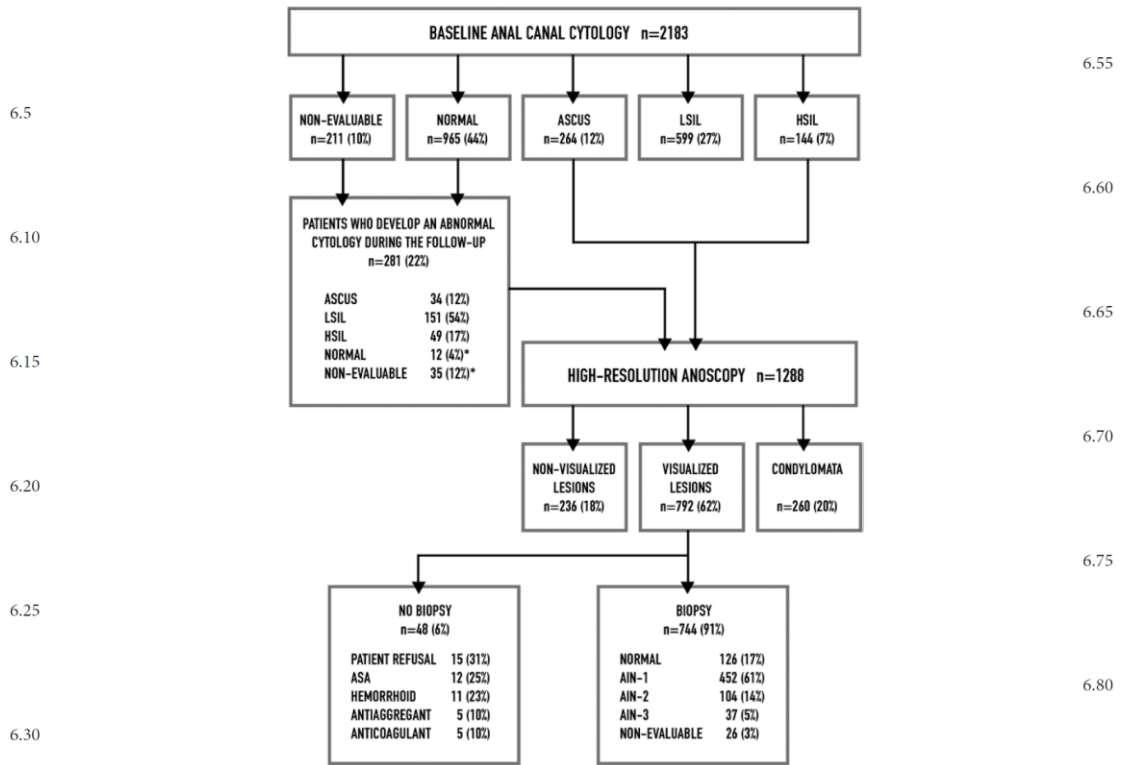


Figure 3. Results of anal canal cytologies, HRA, and directed biopsies with their histological diagnoses performed according to the flow chart of the screening program for anal cancer detection. Abbreviations: AIN, anal intraepithelial neoplasia; ASA, ; ASCUS, atypical squamous cells of unknown significance; 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 HIV-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	41	50
Age at IASCC, years									
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	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
TNM stage	T1-T2NxM0	T2N1M0	T2NxM0	T2NxM0	T2N2M0	T4N2M0	T2NxM0	T3N0M0	T2-3NxM0
Sexual practice	MSM	MSM	Woman, HTSX	Woman, HTSX	MSW	MSW	MSM	MSM	MSM
Time with HIV, years	24	27	16	20	15	17	7	25	14
CD4 nadir, cells/μL	17	137	21	11	44	6	No data	115	41
CD4 at IASCC, cells/μL	317	806	107	No data	44	10	1418	366	349
HIV-RNA at IASCC, copies/mL	84	<40	<40	No data	1400	<40	<40	<40	140
Basal anal cytology (year)	Normal	Normal	Not done	Not done	Not done	HSIL	Not done	Not done	Not done
Anal cytologies performed, ^a n	9	4	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
HPV genotypes at cytology sample	16, 33, 39	16, 69	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
Life status, final	Alive	Alive	Dead	Alive	Dead	Dead	Dead	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.

7.5
7.10
7.15
7.20
7.25
7.30
7.35
7.40
7.45
7.50
7.52

7.55
7.60
7.65
7.70
7.75
7.80
7.85
7.90
7.95
7.100
7.104

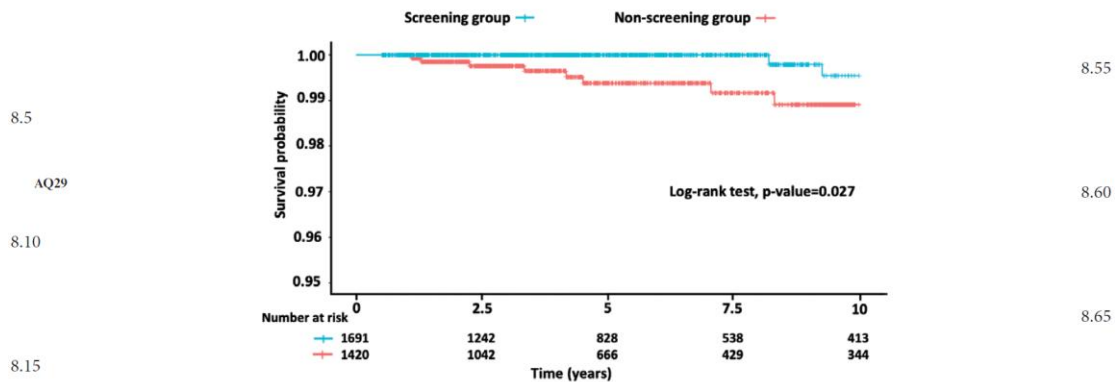


Figure 4. Actuarial probability (Kaplan–Meier curve) of remaining free of invasive anal squamous cell carcinoma for the 2 groups (enrolled in screening program, not enrolled in screening program) of people with human immunodeficiency virus infection who participated in the study.

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

AQ24	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Supplementary Data</p> <p>Supplementary materials are available at <i>Clinical Infectious Diseases</i> 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.</p> <p>Notes</p> <p><i>Authors' contributions.</i> 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.</p> <p><i>Acknowledgments.</i> The authors are grateful to Dr Ross Cranston for his support in anoscopy techniques and procedures and to Cristian Tebé, biostatistician, who assisted us in the propensity score analysis; we are likewise heavily indebted to all the patients who attended our HIV 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).</p> <p><i>Financial support.</i> This study was funded by grants from the Elitis Contra La SIDA Foundation, Badalona, Barcelona, Spain.</p> <p><i>Potential conflicts of interest.</i> B. C. has received honoraria for speaking and participating in advisory boards from Abbott, Bristol-Myers Squibb,</p>	<p>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.</p> <p>References</p> <ol style="list-style-type: none"> Hessol NA, Whittmore H, Vittinghoff, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study. <i>Lancet HIV</i> 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. <i>Cancer</i> 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. <i>J Clin Oncol</i> 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? <i>AIDS Patient Care STDS</i> 2017; 31:245–53. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. <i>Clin Infect Dis</i> 2012; 54:1026–34. Glynn-Jones R, Nilsson P, Aschele C, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 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. <i>Cancer</i> 2004; 101:281–8. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. <i>World J Gastroenterol</i> 2014; 20:13052–9. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. <i>CA Cancer J Clin</i> 2014; 64:9–29. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. <i>CA Cancer J Clin</i> 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. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 2015; 24:1548–56. Frisch M, Melbye M, Møller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. <i>BMJ</i> 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. <i>Cancer</i> 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. <i>Int J Cancer</i> 2012; 130:1168–73. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. <i>J Clin Oncol</i> 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. <i>Lancet Oncol</i> 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. <i>Lancet Oncol</i> 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. <i>Lancet</i> 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. <i>AIDS Patient Care STDS</i> 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. <i>Sex Transm Dis</i> 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. <i>Dis Colon Rectum</i> 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. <i>J Low Genit Tract Dis</i> 2016; 20:283–91. 	<p>9.55</p> <p>9.60</p> <p>9.65</p> <p>AQ25</p> <p>9.75</p> <p>9.80</p> <p>9.85</p> <p>9.90</p> <p>9.95</p> <p>9.100</p> <p>9.104</p>
------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	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. <i>Cancer Cytopathol</i> 2011 ; 119:5–19.	
10.5	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. <i>PLoS One</i> 2017 ; 12:e0186367.	
	28. Hidalgo C, Gil C, Ramirez J, et al. Risk factors for infection by oncogenic human papillomaviruses in HIV-positive MSM patients in the ART era (2010–2016). <i>Medicine</i> 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. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2015 ; 69:602–5.	10.55
	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. <i>Clin Infect Dis</i> 2017 ; 64:289–94.	
		10.60
10.10		
		10.65
10.15		
		10.70
10.20		
		10.75
10.25		
		10.80
10.30		
		10.85
10.35		
		10.90
10.40		
		10.95
10.45		
		10.100
10.50		
10.52		10.104

Artículo 2:

Natural history of anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive men with normal baseline cytology.

AIDS Patient Care and STDs. Accepted 6 August 2019. In press.

Boris Revollo MD, Sebastián Videla MD, PhD, Guillem Sirera MD, PhD, Francesc García-Cuyás MD, PhD, David Parés, MD, PhD, Javier Corral MD, Bonaventura Clotet MD, PhD, Josep M. Llibre MD, PhD.

Factor de impacto: 3.742

Resumen:

La historia natural del desarrollo de las lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) en el canal anal de los hombres infectados por el VIH no está del todo comprendida. Evaluamos la incidencia de las LEI y cáncer escamoso del canal anal invasivo (CECAI) y los factores asociados con ellos. Basado en la cohorte CARH-MEN: cohorte prospectiva unicéntrica de hombres infectados por el VIH (hombres que tienen sexo con hombres [HSH] y hombres que tienen sexo con mujeres [HSM]). Estimamos la incidencia de LEI en el canal anal (bajo y alto grado) y CECAI y analizamos los factores predictivos. La población estudiada comprendió 297 hombres infectados por el VIH con una citología anal basal normal y sin ninguna enfermedad anal relacionada con el virus del papiloma humano (VPH). De todos los pacientes incluidos, 251 (85%) tenía al menos una citología evaluable durante el seguimiento (172 HSH, 79 HSM). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 4 años. La incidencia acumulada de las LEI fue del 43% (107/251): 52% en HSH (90/172), 22% en HSM (17/79), $p < 0.0001$. La tasa de incidencia de LEI fue 109 (IC 95%:90-132) por 1000 personas-año: 142 en HSH y 49 en HSM, $p < 0.0001$. Estar infectado por el VPH, recibir tratamiento antirretroviral (TAR) y ser HSH fueron factores de riesgo independientes. La incidencia de CECAI fue 0.15 por 1000 personas-año en los HSH y 0 en HSM. Los hombres infectados por el VIH HSH y HSM son personas con alto riesgo de desarrollar una LEI a pesar de tener una citología anal basal negativa. La incidencia de LEI en canal anal fue mayor en los HSH, pero también fue remarcable en los HSM. Los factores predictivos independientes de riesgo asociados con LEI, fueron ser un HSH infectado por el VIH con riesgo de adquirir alguna enfermedad de transmisión sexual, el tiempo de TAR e infección por el VPH.

AIDS Patient Care and ST

AIDS Patient Care and STDs: <http://mc.manuscriptcentral.com/aidspatientcare>

Natural history of anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive men with normal baseline cytology

Journal:	<i>AIDS Patient Care and STDs</i>
Manuscript ID:	APC-2019-0186.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	05-Aug-2019
Complete List of Authors:	Revollo, Boris; Fundacio Lluita Contra la Sida, Videla, Sebastián; Fundacio Lluita Contra la Sida, Infectious Diseases Department Sirera, Guillem; University Hospital Germans Trias i Pujol, Infectious Diseases García-Cuyás, Francesc; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Department of Surgery Parés, David; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Department of Surgery Corral, Javier; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Department of Surgery Clotet, Bonaventura; University Hospital Germans Trias i Pujol Llibre, Josep M; University Hospital Germans Trias i Pujol, Infectious Diseases and Fight AIDS Foundation
Keyword:	HIV, AIDS, Patient Care, Prevention, Screening
Manuscript Keywords (Search Terms):	anal canal, Squamous intraepithelial lesions, SIL, Human papillomavirus infection, HIV-infected men

SCHOLARONE™
Manuscripts

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Main Title: Natural history of anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive men with normal baseline cytology

Running title: Anal SIL in HIV+ men

Authors: Boris Revollo MD^{*1,2}, Sebastián Videla MD, PhD^{*1,3}, Guillem Sirera MD, PhD^{1,2}, Francesc García-Cuyás MD, PhD⁴, David Parés, MD, PhD⁴, Javier Corral MD⁴, Bonaventura Clotet^{1,2,5} MD, PhD, Josep M. Llibre MD, PhD^{1,2}

Affiliation:

¹Lluita Contra La SIDA Foundation, Badalona, Catalonia, Spain / Universitat Autònoma de Barcelona, Catalonia, Spain.

²Infectious Diseases Department, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Catalonia, Spain.

³Clinical Research Support Unit, Clinical Pharmacology Department, Bellvitge University Hospital / Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) / University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

⁴Department of Surgery, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Catalonia, Spain

⁵Retrovirology Laboratory IrsiCaixa Foundation, Badalona, Catalonia, Spain

Corresponding author: Boris Revollo, MD; Fundació Lluita Contra la SIDA; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; Badalona (Barcelona)-08916; Phone (+34) 93 465 63 74; Fax: (+34) 93 465 39 68; e-mail: brevollo@flsida.org.

***These two authors have contributed equally to this study.**

Word counts main text: 2789

Number of Tables: 3

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Conflicts of Interest

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, JML 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, BR has received grants and personal fees from ViiV Healthcare, Gilead Sciences, Merck, Sharp & Dohme, and Janssen-Cilag, all them outside the submitted work. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Funding

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.

Authors' contributions

S. Videla, B. Revollo, JM Llibre, G. Sirera and B. Clotet designed and wrote the study protocol. G. Sirera, F. García-Cuyás, D. Parés and J. Corral visited and treated the patients and collected the anal samples. S. Videla, J. Corral and A. Ornellas were responsible for data management and performed the statistical analysis. S. Videla, B. Revollo, J.M. Llibre G. Sirera, and B. Clotet wrote the manuscript. All the authors read and approved the final manuscript.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Words: 249 (allowed 250)

ABSTRACT

The natural history of squamous intraepithelial lesions (SIL) 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 HPV-related diseases. Of these, 251 (85%) had at least 1 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), 22% in MSW (17/79), $p < 0.0001$. The incidence rate of SIL was 109 (95%CI:90-132) per 1000 person-years: 142 in MSM and 49 in MSW, $p < 0.0001$. HPV infection, receiving antiretroviral treatment and being MSM were independently associated risk factors. The incidence of IASCC was 0,15 per 1,000 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 antiretroviral treatment 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 (SIL) 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

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, 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.^{12-14,15} 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 [H-SIL]) of the anal canal among HIV-infected 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.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

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 to 45 seconds.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1 The cytobrush was introduced into 20 mL of PreservCyt/ThinPrep Pap test solution
2 (Cytyc Iberia SL, Barcelona, Spain) and shaken for 30 seconds. This sample was
3
4 used to carry out the cytology analysis (Papanicolaou test) and HPV detection and
5
6
7
8 typing.

9
10
11
12 Diagnosis was based on the results of the Papanicolaou test. Cytology samples
13
14 were independently examined by 2 expert cytopathologists, who classified them
15
16 according to the Bethesda System as atypical squamous cells of uncertain
17
18 significance (ASCUS) or L-SIL/H-SIL.

22 **Statistical analysis**

23
24 *Sample size.* No formal sample size was calculated. The sample was defined as all
25
26 HIV-infected men in the cohort with a normal baseline anal cytology result.

27
28
29
30 *Definitions.* Sexual orientation (MSM or MSW) was obtained through the
31
32 questionnaire at inclusion in the cohort. The participant was considered to have HPV
33
34 infection when 1 or more HPV types were detected in a sample. ART included at
35
36 least 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with either a
37
38 protease inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

39
40
41
42 *Statistical Comparison.* Baseline characteristics were summarized using standard
43
44 descriptive statistics, and a descriptive analysis was carried out (differences
45
46 between groups: MSM and MSW).

47
48
49
50 All patients with at least 1 set of data during follow-up were included in the analysis
51
52 of the incidence of anal canal SIL. The median time to anal canal SIL was analyzed
53
54 using the Kaplan-Meier method, and differences were assessed using the log-rank
55
56 test. Incidence rates were also calculated based on a denominator of 1000 person-
57
58 years.

59
60 Univariate analysis and multivariate Cox proportional hazards regression (test of
proportional hazard assumption) were performed to determine which of the

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

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 (HR) for a diagnosis of SIL and their corresponding 95% CI were estimated. Data were analyzed using SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), 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, Massachusetts, USA).

For Peer Review Only; Not for Distribution

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 (186), had been treated in the past for anal condylomata (93), or had condylomata at baseline (157).²² The baseline characteristics of the 297 HIV-infected men included (192 MSM and 105 MSW) are shown 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, 26/105 [25%] MSW) were not included in the analysis of anal canal SIL: 25 patients had non-evaluable 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 out of 297 (85%) HIV-infected men had at least 1 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%] out of 172 MSM, 57 [72.2%] out of 79 MSW). Of these, 60/128 (47%) presented a detectable HPV infection at baseline.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2 The cumulative incidence of ASCUS was 6% (16/251): 6.4% in MSM (11/172) and
3
4 6.3% in MSW (5/79). Eight patients (50%) had a detectable HPV infection at
5
6 baseline.

7
8 The cumulative incidence of L-SIL was 37% (92/251, 95%CI: 31-43): 44% in MSM
9
10 (76/172) and 20% in MSW (16/79), $p=0.0004$. The cumulative incidence of H-SIL
11
12 was 6% (15/251, 95%CI: 3-10): 8% in MSM (14/172) and 1% in MSW (1/79),
13
14 $p=0.0650$. Consequently, the cumulative incidence of SIL (L-SIL and H-SIL) was
15
16 43% (107/251, 95%CI: 36-49): 52% in MSM (90/172, 95%CI: 45-60) and 22% in
17
18 MSW (17/79, 95%CI: 13-32), $p<0.0001$. Table 2 shows the cumulative incidence of
19
20 SIL and IASCC grouped by detectable or non-detectable HPV infection and by
21
22 detectable or non-detectable high-risk HPV in the anal canal. The actuarial
23
24 probability of remaining free of SIL at 3 and 5 years was 65% (95%CI: 58-72) and
25
26 48% (95%CI: 41-57) in HIV-infected MSM and 86% (95%CI: 78-95) and 82%
27
28 (95%CI: 73-93) in HIV-infected MSW ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively).

29
30 In an extended ten-year follow-up IASCC was diagnosed in two subjects. Table 3
31
32 shows the characteristics of these two patients. Both were MSM, infected by high-
33
34 risk HPV and had nadir CD4+ counts of 17 and 137 cells/ μ L.

35 36 37 38 **Predictive factors**

39
40 Table 4 shows the predictive factors associated with anal canal SIL in the crude
41
42 (univariate) and adjusted (multivariate) analysis. In the whole population of HIV-
43
44 infected men (including MSM and MSW), the independent protective adjusted factor
45
46 was being on ART before inclusion. The independent factors associated with
47
48 increased risks were being MSM and anal canal HPV infection. When the MSM and
49
50 MSW population were analyzed separately, anal canal HPV infection was the sole
51
52 independent risk factor for the incidence of anal canal SIL in both populations. In
53
54 addition, in MSW, being on ART before inclusion was also an independent protective
55
56 factor and greater time (years) of HIV infection increased the risk.
57
58
59
60

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 vs. one 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 LSIL and a normal HRA four years previously, and the other had cytology results showing ASCUS and a normal HRA six years previously. The time to progression to IASCC was short. The first one had a LSIL and developed an IASCC two years later. The second patient had an ASCUS and developed an IASCC one year later. In both cases, the IASCC was diagnosed after surgical treatment for haemorrhoids. 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 (vs. mouth and penis).¹⁹ This prevalence was

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2 higher than cervical HPV infection in HIV-infected women as well in our main
3 cohort. ²⁰ The prevalence of anal HPV infection in our cohort was 61%, and the
4 most common HPV type detected in basal normal cytology samples was HPV16
5 (80%). We found a significantly higher rate of HPV and high-risk HPV in MSM than
6 in MSW.
7
8
9
10

11
12
13
14 Data on the epidemiology of anal canal SIL in HIV-infected MSW are limited. A prior
15 meta-analysis identified an incidence of anal SIL in HIV-infected MSW of 30%. ²³
16 Interestingly, the incidence of anal SIL was similar in HIV-negative MSW (33%), an
17 unexpected finding considering the potential association generally reported between
18 HIV and HPV infections. ^{23,24} The authors attribute this apparent discrepancy to a
19 bias of selection among HIV-negative MSW, recruiting mainly those with HPV-
20 related condylomata or presence of anal symptoms. Likewise, our analysis has
21 identified in the same subset of subjects a quite similar incidence (22%) of SIL in
22 HIV-positive MSW, despite having a normal baseline anal cytology. We found a
23 higher rate of HPV and high-risk HPV infection in MSM than in MSW, in agreement
24 with previous reports. However, the rate of anal HPV infection among HIV-infected
25 MSW was still considerable (30%), most of them with high-risk oncogenic HPV
26 (mainly HPV16).
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 HIV-positive MSM are a priority for anal cancer prevention. However, taken
43 together, our data support the interest of performing routine anal canal exams also
44 in HIV-infected MSW, including those with normal cytology at cohort entry.
45
46
47

48 Sexual preference and HIV infection are independent and similarly strong
49 determinants of male anal HPV16 infection. ²³ All these incidence rates of HPV and
50 SIL suggest that sexual behavior predisposes to an increased risk of HPV acquisition
51 and the immunosuppressive effects of HIV infection might play thereafter a crucial
52 role in delaying HPV clearance and favoring the persistence of HPV infection in the
53 anal canal.
54
55
56
57
58
59
60

12

1 Data on the role of ART in HPV infection and associated diseases are contradictory.
2
3
4 ^{2,21,25} This apparent discrepancy probably relies in the impact of ART on the time
5
6 with suppressed HIV viremia and severe immune suppression, when HPV-induce
7
8 changes can progress, but not really on receiving or not ART. Therefore, studies
9
10 should better capture the viremia-copy-years (overall time with suppressed HIV
11
12 viremia) of every subject, and the time with a CD4+ count below a defined
13
14 threshold, rather than receiving ART or not in a binary way.
15

16 In addition, ART also prolongs life expectancy, ^{26,27} thus increasing the probability
17
18 of exposure to HPV, accumulation of genetic somatic mutations, and disease
19
20 progression in the anal canal. We found that being on ART before inclusion,
21
22 especially among MSM, was associated with a lower incidence of anal canal SIL
23
24 (protective factor). In fact, ART was also associated with a lower prevalence of HPV
25
26 infection of the anal canal in this cohort, suggesting that immune recovery
27
28 associated with HIV suppression could favor not only HPV clearance but curb
29
30 cytological progression. ²⁸ The high incidence of anal canal SIL and the low
31
32 incidence of IASCC led us to believe that progression to SIL can happen in a short
33
34 time but IASCC requires not only a longer period but persistent immune
35
36 suppression as well.
37

38
39
40 Cervical female cytology is an excellent diagnostic technique that has led to a
41
42 dramatic reduction in mortality related to cervical cancer. ²⁹ Anal cytology is
43
44 probably a cost-effective approach to preventing anal cancer in HIV-infected MSM
45
46 owing to the well-established association between HPV infection and squamous cell
47
48 cancer and the elevated risk of anal cancer among HIV-positive men. ^{2,28} While we
49
50 do not have yet a fully-powered randomized trial, a cohort study has shown that
51
52 this strategy could reduce the incidence of IASCC and expert consensus
53
54 recommendations endorse the routine screening of anal canal in HIV-positive MSM.
55

56 ¹⁴

57
58 Our study is subject to a series of limitations that could lead us to underestimate or
59
60 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

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

1
2 results on the natural history of anal cancer precursor lesions. Since the sample
3
4 size was not calculated to study incidence, the generalizability of the results must
5
6 be cautious. The assumption that the date of cytology was the time the event
7
8 occurred is not ideal for evaluating the natural history. Furthermore, human
9
10 interpretation of cytology results could lead to inter-observer bias despite good
11
12 training, with the result that incident lesions could go undetected and
13
14 underdiagnosed. This study is also limited by the fact that it was performed at a
15
16 single center.
17

18
19
20 In conclusion, the incidence of cancer precursor lesions (SIL) of the anal canal in
21
22 HIV-infected men is high even in subjects with normal baseline anal cytology.
23
24 Although the incidence of anal canal SIL was higher among MSM, the incidence in
25
26 MSW was also remarkable. HPV and high-risk HPV infection and receiving ART are
27
28 factors that impact SIL incidence in both MSM and MSW. Therefore, careful
29
30 inspection of the anal canal (including a digital rectal examination and cytology)
31
32 should become part of the clinical routine for all HIV-infected men, independently of
33
34 their sexual orientation.
35

36 37 38 **Acknowledgements**

39
40 We thank Pat Cobarsi BSc and Anna Chamorro BSc for their help in sample
41
42 handling, and Thomas O'Boyle for the English correction of this manuscript. We are
43
44 particularly grateful to the patients of CARH-MEN cohort.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Baseline characteristics of the cohort of HIV-infected men with normal anal canal cytology and no background of HPV-related diseases.

Characteristic	Total population N=297	Men who have sex with men N=192 (65%)	Men who have sex with women N=105 (35%)	p value
Age (median)	43 (37 - 48)	41 (35 - 48)	44 (39 - 48)	0.029
Time with HIV infection (years, median)	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)	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)	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)	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)	
ART 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)	
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	---

Table 2. Cumulative incidence of squamous intraepithelial lesions by detectable or non-detectable HPV infection and high-risk HPV infection of the anal canal.

	Detectable HPV	Non-detectable HPV	Detectable high-risk HPV	Non-detectable high-risk HPV
Total population (n=251*)				
n (%)	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
Men who have sex with men (n=172)				
n (%)	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
Men who have sex with women (n=79)				
n (%)	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

*HPV information of 7 HIV-infected men (4 MSM, 3 MSW) was not included in the analysis

Table 3. Characteristics of HIV-1-infected patients participating in the study who were diagnosed with invasive anal squamous cell carcinoma (IASCC).

Age at IASCC (years old)	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/μL	17	137
CD4+ at IASCC, cells/μL	317	806
HIV-RNA at IASCC (copies/mL)	84	<40
Anal cytologies performed, n *	9	4
Worst cytological diagnosis	LSIL	ASCUS
HPV genotypes at cytology sample	16, 33, 39	16, 59
at biopsy sample	Not done	Not done
Life status, final	Alive	Alive

Table 4. Factors associated with the incidence of SIL (low-grade and high-grade) of the anal canal in HIV-infected men with normal cytology findings at baseline and no background of HPV-related diseases.

Incidence	Crude ^a		Adjusted ^b	
	HR (95%CI)	p value	HR (95%CI)	p value
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	
Men who have sex with men (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	
Men who have sex with women (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.

References

1. 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(18):1-9.
2. 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(4):491-499.
3. 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(23):4709-4719.
4. 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(1):68-75.
5. 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(6):245-253.
6. Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS. The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004;13(2):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(9):1127-1134.
8. Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;9(2).
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(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(6):<https://doi.org/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(8):1135-1142.
12. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 9.1. October 2018. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. 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(5):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;In press.
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(7):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(7):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(6):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(9):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(1):3-10.

Mary Ann Liebert, Inc., 140 Huguenot Street, New Rochelle, NY 10801

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
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(8):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(9):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;In press.
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(6):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(10):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. Okulicz JF, ed. *PLoS One*. 2013;8(12):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(1):39-46.
28. 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(7):1026-1034.
29. Cain JM, Howett MK. Preventing Cervical Cancer. *Science (80-)*. 2000;288(5472):1753-1755.

RESULTADOS.

Entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2016, un total de 3111 pacientes infectados por el VIH (1596 HSH, 888 HSM y 627 mujeres) fueron incluidos en el presente estudio. De ellos, 1691 (54%) seguían controles regulares en el programa de cribado de patología anal en la unidad de VIH del Hospital Germans Trias i Pujol (1095 HSH, 257 HSM y 339 mujeres). La mediana de duración de seguimiento de los pacientes del grupo de cribado fue de 4.6 años y 4.8 años en el grupo de no cribado. En total, el estudio analizó 7779 y 6816 pacientes / año de seguimiento, en ambos grupos respectivamente.

A destacar que 492 (16%) sujetos adicionales iniciaron controles en el grupo de cribado, pero no siguieron controles regulares en la unidad de proctología, por lo que fueron excluidos de este grupo. En total 1420 participantes (501 HSH, 631 HSM y 288 mujeres) fueron incluidos en el grupo de no cribado.

Existieron diferencias significativas entre los pacientes incluidos en ambos grupos, a destacar mayor número de HSH en el grupo de cribado y peor estado inmunológico (mediana y nadir CD4) en los pacientes del grupo de no cribado, así como un menor porcentaje de pacientes con una CV-VIH <50 copias/mL en este último grupo.

Un total de 965 (44%) sujetos tenían una citología anal normal y 144 (7%) tenían una displasia de alto grado. Durante el seguimiento, 49 (17%) sujetos desarrollaron una displasia de alto grado, 151 (54%) una displasia de bajo grado y 34 (12%) una citología compatible con una atipia de células escamosas de significado indeterminado. Realizamos un total de 1288 AAR y obtuvimos 744 biopsias, con 104 casos de AIN-2 y 37 de AIN-3.

Hubo una prevalencia más alta de sujetos con una citología anal compatible con una displasia de bajo grado en HSH, comparada con los HSM o mujeres (37% vs 12% y

16%, respectivamente, p-valor: <0.001).

Diez pacientes fueron diagnosticados de un CECAI durante los doce años de seguimiento del estudio, de los cuales dos (ambos HSH) habían participado en el programa de detección y ocho (4 HSH, 2 HSM y 2 mujeres) no habían participado en este programa. Todos los pacientes diagnosticados con un CECAI tenían un recuento nadir de linfocitos TCD4 + inferior a 150 células/ μ L. Sin embargo, en el momento del diagnóstico CECAI, la mitad de ellos tenía un recuento de CD4 \geq 350 células/ μ L.

La incidencia acumulada de CECAI fue de 0.1% (IC 95%: 0.03-0.4%) para el grupo de cribado y 0.6% para el grupo no cribado (IC 95%: 0.3-1.1%), p-valor: 0.051. La tasa de incidencia de CECAI fue menor en el grupo de cribado [21.9 (IC 95%: 2.7-70.3) por 100.000 personas / año] en relación con el grupo no cribado (107.0; IC 95%: 46.2-202.0), p-valor: 0.027. El modelo de regresión de Cox mostró un efecto protector estadísticamente significativo al hecho de estar inscrito en el programa de cribado, HR: 0.20 (IC95%: 0,04 a 0,97). En otras palabras, no estar inscrito en el programa de detección fue un factor de riesgo para el desarrollo de CECAI, HR: 4.84 (IC 95%: 1.03 a 22.82). El único factor de riesgo asociado con CECAI en el análisis multivariante fue "tiempo de infección por VIH conocida", HR: 1.14 (IC 95%: 1.02 a 1.26). El comportamiento sexual, el recuento de células nadir CD4 +, el recuento de CD4 + en la visita inicial y el ARN plasmático del VIH-1 no se identificaron como factores de riesgo.

Utilizamos un "propensity score" para minimizar el impacto de las diferencias demográficas basales. Inicialmente utilizamos una regresión logística múltiple para estimar la probabilidad de riesgo de estar inscrito o no en el programa de cribado. Después de ajustar los resultados por un "propensity score", el modelo de Cox mantuvo la diferencia significativa, que demuestra el efecto protector del programa de

cribado en el desarrollo de un CECAI (HR: 0,17; IC del 95%: 0,03 a 0,86).

La incidencia acumulada de CECAI en el grupo de cribado fue: en HSH del 0.2% (2 de 1095, IC 95%: 0.1-0.7%), sin que se diagnosticaran casos en los HSM (0%, 0 de 257, IC 95%: 0.0 -1.5%) ni en mujeres (0%, 0 de 339, IC 95%: 0.0-1.1). Las tasas de incidencia fueron 34 (IC 95%: 4-108), 0 (IC 95%: 0-186) y 0 (IC 95%: 0-137) por 100.000 personas / año, respectivamente. En el grupo de no cribado, la incidencia acumulada de CECAI fue del 0.8% en HSH (4 de 501, IC 95%: 0.3-2.0%), 0.3% en HSM (2 de 631, IC 95%: 0.1-1.2 %) y 0.7% en mujeres (2 de 288, IC 95%: 0.2-2.5%). Las tasas de incidencia fueron 159 (IC 95%: 43-379), 58 (IC 95%: 7-186) y 132 (IC 95%: 6-422) por 100.000 personas / año, respectivamente.

En cuanto al grupo específico de hombres infectados por el VIH de la cohorte CARH·MEN (733: 538 HSH y 195 HSM), 297 pacientes tenían una citología anal de base normal y ausencia de antecedentes de alguna patología relacionada con la infección por el VPH diagnosticada previamente.

Durante el seguimiento, se logró obtener por lo menos una citología de control válida en 251 pacientes (172 HSH y 29 HSM). La mediana de tiempo de seguimiento fue de 4 años (IQR: 2-5.5). El 51 % (IC 95%: 62-76) de los pacientes mantuvieron una citología normal durante el seguimiento, el 47% de estos pacientes presentaban una infección detectable por el VPH. La incidencia acumulada de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIB) fue del 37% (92/251, IC 95%: 31-43): 44% en HSH (76/172) y 20% en HSM (16/79), p-valor: 0.0004. La incidencia acumulada de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIA) fue del 6% (15/251, IC 95%: 3-10): 8% en HSH (14/172) y 1% en HSM (1/79), p-valor: 0.0650. La incidencia acumulada de displasia anal (LEIB y LEIA) fue de 43% (107/251, IC 95%: 36-49): 52% en HSH (90/172, IC 95%: 45-60) y 22% en HSM (17/79, IC 95%: 13-32), p-valor:<0.0001. La

probabilidad de permanecer libre de displasia anal a los 3 y 5 años fue del 65% (IC 95%: 58-72) y 48% (IC 95%: 41-57) en HSH y 86% (IC 95%: 78-95) y 82% (IC 95%: 73-93) en HSM (p-valor: 0.001 y p-valor: <0.001, respectivamente).

Referente a la infección por el VPH, se estimó una prevalencia de infección por el VPH del 61% (177/297) en todos los pacientes, 77% (147/192) en los HSH y 29% (30/105) en los HSM (p-valor: 0.0001). El 69 % (IC 95%: 62-76) de los HSH tenían una infección por algún tipo de VPH de alto riesgo oncológico contra un 23% (IC 95%: 15-32) en los HSM (p-valor: 0.0001).

En cuanto a los factores predictivos asociados con la displasia de canal anal, en el análisis multivariante se observó que el estar recibiendo TAR antes de la inclusión en el estudio era un factor protector independiente.

Los factores independientes asociados con el aumento de riesgo de una displasia anal fueron el hecho de ser HSH y la infección anal por VPH. Cuando analizamos por separado a las poblaciones HSH y HSM, observamos que la infección por VPH en canal anal fue el único factor de riesgo independiente para desarrollar una displasia anal en ambas poblaciones.

DISCUSIÓN.

Los cánceres no defintorios de SIDA son cada vez más frecuentes en la población infectada por el VIH (19), dentro de estos canceres, llama la atención las altas tasas de incidencia de CECAI, principalmente en los pacientes HSH, aunque mujeres y HSM presentan tasas igualmente elevadas de este cáncer si las comparamos con la población general (88)(90)(91).

Los artículos presentados en esta tesis doctoral aportan evidencias actualizadas de la incidencia de CECAI y de lesiones displásicas anales en pacientes infectados por el VIH. A nuestro conocimiento es la primera vez que la efectividad de un programa de cribado de cáncer anal es evaluado mediante un estudio de cohortes en paralelo: cohorte de pacientes incluidos en el programa de cribado (cohorte de cribado) y pacientes que rechazaron su participación en este programa (cohorte de no cribado). Hemos evaluado el impacto del programa de cribado (efectividad) mediante el análisis comparativo de ambas cohortes.

En previsión y respuesta a la alta incidencia de CECAI en la población VIH-positiva, en enero de 2005 se creó la Unidad de proctología de la Fundación Lluita contra la SIDA (FLS), incluida en la unidad de VIH del hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona. Esta unidad de proctología se puso en marcha con el objetivo de implementar un programa de cribado como estrategia para prevenir el CECAI en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estrategia de cribado basada en la citología anal, AAR y tratamiento ablativo de las lesiones displásicas de alto grado (AIN-2/3).

En detalle, este programa de cribado consiste en la inspección visual y tacto rectal, y obtención de muestras para una citología líquida. En caso de presentar una citología anal patológica (tabla 3), se realizaba una AAR para detectar lesiones sugestivas de una displasia anal de alto grado (el doctorando es parte del equipo médico que

realizaba las AAR). En caso de detectar una lesión, se realizaba una biopsia y de confirmarse una displasia de alto grado, ésta se la trataba con rayos infrarrojos. Posteriormente, se realizaba una citología de control dentro de los 3-6 meses para confirmar la regresión de la lesión tratada (75).

Este programa de cribado se ofreció a todos las personas infectadas por el VIH que siguen controles en la unidad de VIH. En el caso de mujeres, este programa de cribado de prevención del cáncer anal se llevó a cabo en el momento de los controles ginecológicos rutinarios que también se realizan en la unidad de VIH.

Además, es importante comentar que en paralelo se creó la cohorte CARH·MEN (92), acrónimo de “Cohorte de CAn Ruti de hombres infectados por el VIH”. Esta es una cohorte de hombres infectados por el VIH, mayores de 18 años, **sin antecedentes de patología relacionada con el VPH**. Estos pacientes fueron reclutados en la unidad de VIH del Hospital Germans Trias i Pujol entre enero de 2005 y mayo de 2009. El objetivo de esta cohorte era el cribado preventivo para la detección precoz de cánceres escamosos de canal anal, de pene y de boca en los hombres infectados por el VIH. Además, se estudió la infección por el VPH, analizándose los distintos genotipos identificados en la citología líquida en esta población.

Tras doce años de funcionamiento de la Unidad de proctología de la FLS, nos planteamos evaluar la pertinencia del programa de cribado de patología anal. Este planteamiento nace de la ausencia de datos extraídos de estudios prospectivos y aleatorizados que demuestren la eficacia de los programas de cribado de prevención del cáncer anal. Actualmente, hay un ensayo clínico en marcha (ANCHOR) que aportará información sobre la eficacia del tratamiento de la displasia anal. Se espera los resultados de este ensayo clínico para el año 2022 (93).

El primero de los dos trabajos base de esta tesis doctoral, un estudio de cohortes titulado "ROUTINE SCREENING OF ANAL CYTOLOGY IN PERSONS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND THE IMPACT ON INVASIVE ANAL CANCER: A PROSPECTIVE COHORT STUDY", aporta evidencias de la **hipótesis principal** del presente documento: "el cribado y tratamiento ablativo de la displasia anal de alto grado mediante citologías anales y anoscopia de alta resolución, es una estrategia eficaz para prevenir el cáncer anal invasivo"; así como de las **hipótesis secundarias**: "Los hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres, tienen mayor tasa de incidencia de CECAI que los hombres infectados por el VIH que tienen sexo con mujeres" y "las mujeres VIH-positivas tienen una tasa de incidencia de CECAI similar a los hombres infectados por el VIH que tienen sexo con mujeres".

El OBJETIVO PRINCIPAL de esta tesis fue determinar la efectividad del programa de cribado de cáncer anal puesto en marcha en el año 2005, basado en citología anal, anoscopias de alta resolución en paciente VIH positivos y tratamiento ablativo de la displasia anal de alto grado. La efectividad se evaluó mediante el análisis de la incidencia de cáncer anal invasivo en nuestros pacientes. Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva, donde se incluyó el seguimiento de 14.595 pacientes-año. En este periodo de tiempo se diagnosticaron un total de 10 casos de CECAI, 2 casos en los pacientes que seguían controles regulares en el programa de cribado (grupo de cribado) y 8 casos en el grupo de pacientes que no seguían controles en el programa de cribado (grupo de no cribado). Tras un análisis multivariante ajustado por un "propensity score", se observó una tasa de incidencia significativamente baja de CECAI en la cohorte de cribado, comparada con la cohorte de no cribado, 21.9 (IC 95%: 2.7-70.3) por 100.000 personas-año versus 107.0 (IC 95%: 46.2-202.0) por 100.000 personas-año respectivamente (p-valor: 0.027).

La incidencia acumulada de CECAI fue del 0.1% (IC 95%: 0.03-0.4%) para la cohorte de cribado y 0.6% (IC 95%: 0.3-1.1%) para la cohorte de no cribado (p-valor: 0.051).

Se observó un número importante de CECAI en los HSH (6 /10 casos) infectados por el VIH, en concordancia con datos publicados previamente (86). Es importante destacar que también se diagnosticaron 2 casos en mujeres y 2 en HSM. Es importante recalcar estos resultados, principalmente el de las mujeres, ya que hay cada vez más datos que muestran prevalencias altas de displasia anal de alto grado en este grupo de pacientes (94). Los resultados de este primer estudio corroboran este dato.

En la actualidad no hay un consenso respecto a cómo deberían ser los programas de cribado de cáncer anal. De hecho, hay varios procedimientos utilizados. El método usado por nuestro grupo está basado en la exploración citológica anal como primer paso para la detección de enfermedades relacionadas con el VPH. Si el resultado de la citología anal es patológica, se procede con una AAR (segundo paso). Si una lesión anal es observada con la AAR, se toma una biopsia -biopsia directa guiada- (tercer paso) y de confirmarse una displasia de alto grado, ésta es tratada con rayos infrarrojos (cuarto paso). En cambio, otras estrategias de cribado se basan en realizar una AAR y citología anal en la misma visita como primer paso. Si se observa una lesión durante la AAR, se toma una biopsia de la lesión -biopsia directa guiada- (segundo paso). Si no se observa una lesión durante la AAR (por tanto, no biopsia), podría repetirse una nueva exploración si el paciente presenta una citología anal compatible con una displasia de alto grado (tercer paso). Si se confirma una displasia de alto grado, ésta es tratada (cuarto paso). Una modificación de este procedimiento de cribado utilizada por algunos grupos es mucho más agresiva, realizándose biopsias en los cuatro cuadrantes del canal anal, en ausencia de una lesión anal identificada durante la exploración con AAR (tercer paso).

Es cierto que la citología anal ha mostrado una sensibilidad limitada para detectar las

displasias de alto grado (95) comparadas con una biopsia directa guiada por AAR (96). Por lo tanto, podríamos inferir que nuestros hallazgos reflejan un diagnóstico insuficiente de displasia de alto grado, no obstante, a pesar de este posible inconveniente, los pacientes que siguieron controles regulares en el programa de cribado de cáncer anal de nuestro centro experimentaron una menor incidencia de CECAI.

Uno de los OBJETIVOS SECUNDARIOS de esta tesis fue estimar la incidencia de CECAI en pacientes VIH-positivos: HSH, HSM y mujeres. En los pacientes que no participaron en el programa de cribado (cohorte de no cribado), la tasa de incidencia de CECAI en los HSH fue similar (159 casos por 100,000 personas-año) a las reportadas anteriormente (131 por 100,000 personas-año). Entre los HSM, la tasa de incidencia de CECAI (58 por 100,000 personas-años) fue igualmente comparable a la observada en otras cohortes. Sin embargo, la tasa de incidencia en mujeres infectadas por el VIH (132 por 100,000 personas-año) fue mayor a las reportadas anteriormente (30 por 100,000 personas-año) (97). Los CECAI en mujeres sólo ocurrieron en la cohorte de no cribado. Esta diferencia puede explicarse al menos en parte por algunos de las características basales de estas pacientes del grupo de no cribado. Más del 50% de las pacientes tenían un nadir CD4+ <200 células/uL, en comparación con el 36% en el grupo de cribado.

El estado inmunológico desempeña un papel fundamental en la historia natural de la infección por el VPH y está probada la influencia de este virus en el desarrollo de displasias y cáncer anal en los pacientes infectados por el VIH (98)(99). En este estudio no se identificaron sujetos con un CECAI en los pacientes con un nadir CD4 + >150 células/ μ L. Estos hallazgos refuerzan el concepto de que todos los pacientes infectados por el VIH (HSH, HSM y mujeres) son un grupo de riesgo para desarrollar un CECAI comparados con la población en general y que probablemente se tenga que

priorizar un seguimiento más estricto en los pacientes a los que se les haya diagnosticado una infección por el VIH en fase muy tardía (CD4+ <200 células/uL).

Es importante destacar que el diagnóstico de dos casos de CECAI en pacientes incluidos en la cohorte de cribado y que seguían los controles establecidos dentro del programa de cribado, ambos eran HSH. Estos pacientes comparten algunas características; ambos tenían una larga historia de infección por el VIH, un nadir de CD4 + <150 células/ μ L (17 y 137 células/ μ L en el primer y segundo caso), ninguno de los dos pacientes presentó una citología anal compatible con una displasia de alto grado. El mayor grado de alteración citológica fue un LSIL en el primer paciente y ASCUS en el segundo, no se objetivó ninguna alteración en la AAR previa (4 y 6 años) al diagnóstico de CECAI. Ambos pacientes fueron diagnosticados luego de una intervención por sintomatología atribuida a problemas hemorroidales, ambos estaban infectados por el VPH-16. Es probable que, en el caso específico de estos pacientes, se haya empleado una actitud más conservadora con el fin de evitar complicaciones hemorrágicas en relación con biopsias y/o tratamiento de una hipotética displasia de alto grado sobre un paquete hemorroidal. En estos casos sería aconsejable intentar un tratamiento más seguro, como podría ser el tratamiento con ácido tricloroacético (76) o el tratamiento mediante cirugía mayor ambulatoria.

Limitaciones del primer trabajo. Es cierto que en este trabajo se aporta evidencia de la efectividad de un programa de cribado para la prevención del cáncer anal invasivo en personas Infectadas por el VIH. A pesar de ello es importante destacar las limitaciones de este estudio. El tamaño de la cohorte es relativamente pequeño, los sujetos no fueron aleatorizados a participar o no en el programa de cribado. Los sujetos que no participaron en el programa de cribado tenían unas características basales que podrían *a priori* implicar un alto riesgo de desarrollar un CECAI; estos pacientes tenían un porcentaje significativamente mayor de pacientes con un nadir de CD4 <200

células/ μ L, la mediana de CD4 fue significativamente menor en el grupo de no cribado y el porcentaje de pacientes con una CV-VIH <50 cop/mL era igualmente menor en el grupo de no cribado. Por otro lado, había un porcentaje significativamente mayor de pacientes HSH en los pacientes del grupo de cribado (64.8% cohorte cribado vs 35.3% cohorte no cribado). Con el fin de corregir adecuadamente el impacto de estas diferencias entre ambos grupos, se realizó un análisis multivariante ajustado por "propensity score", demostrándose definitivamente el efecto protector del programa de cribado (HR: 0.17 IC 95%: 0.03-0.86). Asimismo, debido al número limitado de eventos de CECAI, no podemos excluir la influencia de otros factores introducidos en el análisis (comportamiento sexual, nadir CD4 +, recuento basal de CD4 + o ARN plasmático VIH-1) como variables que se asocian potencialmente con el desarrollo de un CECAI.

Tenemos que destacar igualmente que la población analizada (todas de un área geográfica única) puede limitar la extrapolación de nuestros resultados. Si bien las tasas de incidencia encontradas en nuestro estudio entre HSH y mujeres son similares a las reportadas fuera del estado español (58)(97).

Cada vez hay más evidencia de la evolución de la displasia anal de alto grado a CECAI, por lo tanto, es importante determinar los factores que pueden favorecer el desarrollo de una displasia anal en los pacientes con una citología normal. Esto nos llevó a plantear la última de las hipótesis de esta tesis doctoral: "la infección por el virus del papiloma humano y el no estar en tratamiento antirretroviral son factores predictivos que favorecen el desarrollo (incidencia) de una displasia anal en hombres VIH-positivos con una citología anal normal de base". El segundo de los dos trabajos base de esta tesis doctoral, un estudio basado en la cohorte CARH·MEN, titulado "NATURAL HISTORY OF ANAL SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS IN HIV POSITIVE MEN WITH NORMAL BASELINE CYTOLOGY ", aporta evidencias de esta

hipótesis secundaria. Es importante comentar, que este estudio no se incluyeron los pacientes con condilomas en el canal anal. Prácticamente a todos los hombres infectados por el VIH y con diagnóstico de condiloma/s en el canal anal se les detectó una infección por varios genotipos del VPH en el canal anal (100).

Está demostrado el papel que tiene la infección por VPH-16 en el desarrollo de la displasia y cáncer, la infección del canal por este virus está fuertemente relacionada con las prácticas sexuales e infección por VIH (101). El sexo anal receptivo y el papel inmunodepresor de la infección por el VIH, son una combinación que puede desempeñar un papel crucial en el bloqueo del aclaramiento viral y por lo tanto persistencia de una infección por el VPH en este grupo de pacientes.

Los resultados obtenidos referentes a los factores predictivos relacionados con la incidencia de displasia anal confirman nuestra hipótesis: la infección por el virus del papiloma humano es un factor predictivo que favorece el desarrollo (incidencia) de una displasia anal en hombres VIH-positivos con una citología anal normal de base. En cambio, estar en tratamiento antirretroviral antes de la inclusión en el estudio fue un factor predictivo protector del desarrollo (incidencia) de una displasia anal en hombres VIH-positivos con una citología anal normal de base.

Existen pocos datos disponibles sobre el desarrollo de una displasia anal en los varones infectados por el VIH (HSH y HSM) con citología anal basal normal. Como era de esperar, tener una infección por VPH fue el principal factor de riesgo asociado con una displasia, tanto en HSH como HSM. De hecho, datos previamente publicados de esta misma cohorte demostraron que los HSH tenían una mayor prevalencia de infección por el VPH en canal anal frente a boca y pene (31). La prevalencia de infección anal por el VPH en esta cohorte fue del 61%, el VPH-16 (80%) fue el tipo más comúnmente aislado en las citologías anales normales. Los HSH tenían una

prevalencia significativamente mayor de infección VPH y VPH de alto riesgo.

La incidencia de displasia anal en los hombres infectados por el VIH fue alta a pesar de no tener antecedentes de ningún síntoma sugestivo de una infección por VPH y tener una citología anal basal normal. Esta incidencia fue significativamente mayor en HSH. De hecho, en este estudio en el que no se incluyeron mujeres, ser HSH también fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una displasia anal. La mitad de todos los HSH desarrollaron una displasia anal a los 5 años frente a uno de cada cinco HSM. Por otro lado, existen datos limitados sobre la epidemiología de la displasia anal en los HSM infectados por el VIH. Recientemente se ha publicado un meta-análisis que identificó una incidencia de displasia anal del 30% en este grupo de pacientes VIH-positivos (101), llama la atención el porcentaje similar de displasia anal en HSM no infectados por el VIH (33%) (102). Los autores de este meta-análisis atribuyen este resultado a un probable sesgo en la selección, los HSM VIH-negativos reclutados en este estudio tenían antecedentes de condilomas anales. Las tasas de incidencia de displasia anal reportadas (22%) fueron similares a la de nuestro estudio.

En general, se acepta la priorización del control de los HSH en los programas de cribado de cáncer anal sin discrepancias. Sin embargo, tomados en conjunto, nuestros datos respaldan el interés de realizar exámenes de rutina del canal anal también en los HSM infectados con VIH, a pesar de que estos presenten inicialmente una citología anal normal.

Tal como se ha comentado en párrafos anteriores, nuestros resultados muestran que estar en tratamiento antirretroviral antes de la inclusión en el estudio es un factor predictivo que protege el desarrollo (incidencia) de una displasia anal en hombres VIH-positivos con una citología anal normal de base.

Los datos sobre el rol que tiene el TAR en la infección por VPH y enfermedades asociadas a este virus son contradictorios (32)(102). Sería de esperar que el hecho de recibir tratamiento antirretroviral y su impacto sobre la restitución inmunitaria tenga un papel importante en el control y aclaramiento de la infección por el VPH, pero el TAR también tiene un impacto sobre la esperanza de vida de los pacientes, por lo tanto, los pacientes que reciben un TAR tienen un mayor tiempo de exposición e infección persistente por el VPH. En nuestros resultados observamos que el TAR fue un factor protector que disminuía la incidencia de displasia anal principalmente en los HSH. De hecho, el TAR también se asoció con una menor prevalencia de infección por VPH en el canal anal, reforzando la idea que sugiere que la recuperación inmune asociada con la supresión del VIH podría favorecer no solo la eliminación del VPH sino también frenar la progresión citológica (97).

Limitaciones de este segundo trabajo. Los datos publicados en este segundo artículo de la presente memoria tienen una serie de limitaciones que podrían subestimar o sobreestimar la incidencia de displasia del canal anal en esta cohorte. No tenemos datos sobre el aclaramiento espontáneo de la displasia anal que podría ocurrir entre los controles citológicos anuales en nuestros pacientes. El tamaño de la muestra no se calculó para estudiar la incidencia de displasia anal, por lo tanto, la generalización de los resultados se debería tomar con cautela. Además, la interpretación humana de los resultados de la citología podría conducir a un sesgo dependiente del observador, como resultado, lesiones incidentes podrían pasar desapercibidas e infradiagnosticadas. Otra limitación es el hecho de ser un estudio unicéntrico.

CONCLUSIONES.

1. El programa de cribado y tratamiento de lesiones displásicas anales de alto grado basada en citologías anales, anoscopia de alta resolución y coagulación con rayos infrarrojos, ha demostrado ser eficaz como estrategia de prevención del carcinoma escamo celular anal invasivo, en los pacientes infectados por el VIH que siguen en el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
2. Es necesario incluir a todos los pacientes infectados por el VIH (HSH, HSM y mujeres) en los programas de cribado de displasia anal, por ser una población con un riesgo alto de desarrollar un carcinoma escamo celular anal invasivo.
3. Los HSH infectados por el VIH tienen mayor riesgo de infección del canal anal por el virus del papiloma humano, tienen también un mayor riesgo de desarrollar lesiones displásicas anales y carcinoma escamo celular anal invasivo, comparados con los HSM y mujeres infectadas por el VIH.
4. La totalidad de los casos de carcinoma escamo celular anal invasivo diagnosticados en la población infectada por el VIH en nuestra cohorte, tenían un grado avanzado de inmunodepresión antes de comenzar el tratamiento antirretroviral, con un nadir CD4+ < 200 cel/ μ L.
5. Los pacientes HSH infectados por el VIH que tienen una citología anal normal inicial, tienen mayores tasas de incidencia de displasia anal, comparados con los HSM infectados por el VIH.

LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.

Los resultados obtenidos constituyen los primeros de una línea de investigación viva, englobada dentro de la actividad investigadora del grupo para el estudio de la co-infección por VIH y VPH.

Nuevas dudas, nuevas preguntas, han surgido a lo largo de estos años de duro trabajo y tras la interpretación de los resultados. Realizar estudios de investigación encaminados a dar respuesta a las mismas completaría y reforzaría los resultados de esta tesis doctoral. A continuación, se enumeran las mismas:

1.- Dada la “rápida evolución de normalidad a CECAL” observada en los 2 pacientes de la cohorte de cribado, nos hace plantear qué factores / características de estos pacientes han facilitado esta evolución. Se ha valorado trabajar en modelos matemáticos que aporten información sobre qué factor o qué combinaciones de factores están favoreciendo este comportamiento fisiopatológico.

2.- Desarrollar protocolos basados en la práctica clínica de medicina primaria, en donde se implemente el uso de la citología anal anual como prueba rutinaria y como primera señal de una posible patología anal en pacientes infectados por el VIH.

3.- Estudios de fármaco-economía aportaría información valiosa para conocer cuál es la eficiencia de los programas de cribado de patología relacionada con el VPH en el canal anal en pacientes infectados por el VIH.

4.- Estudios clínicos prospectivos aleatorizados para evaluar la eficacia de tratamientos duales con técnicas poco invasivas (p. ej coagulación con rayos infrarrojos y aplicación de ácido tricloroacético) vs tratamientos con una sola técnica (p. ej. coagulación con rayos infrarrojos), podrían ser útiles para explorar nuevas estrategias para reducir las tasas de recidiva postratamiento de las displasias anales de alto grado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dwyer-Lindgren L, Cork MA, Sligar A, Steuben KM, Wilson KF, Provost NR, et al. Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017. *Nature* [Internet]. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1200-9>
2. WHO | Data and statistics. WHO [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <https://www.who.int/hiv/data/en/>
3. Ministerio de Sanidad C y BS. InformeVIH SIDA 2018. Available at https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf. Accessed July 20, 2019. [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 2]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf
4. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Jul 23 [cited 2019 May 28];317(4):185–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3299089>
5. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* [Internet]. 1989 Mar 31 [cited 2019 May 29];243(4899):1731–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467383>
6. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, 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. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Sep 11 [cited 2019 May 29];337(11):725–33. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9287227>

7. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* [Internet]. 1999 Sep 25 [cited 2019 Jul 16];354(9184):1112–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509516>
8. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Jul 17];24(18):2835–40. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201011270-00010>
9. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2019 Jul 17];58(9):1297–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457345>
10. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single-Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Jul 17];51(2):163–74. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-200906010-00009>
11. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the

- HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2019 Jul 17];393(10189):2428–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31056293>
12. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2019 Jul 17];373(9):795–807. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192873>
 13. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet* [Internet]. 2018;6736(18):1–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324620>
 14. Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, Bogner JR, Baker D, Khuong-Josses M-A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir–rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2019 Jul 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31307948>
 15. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Sep 23 [cited 2019 Jul 17];390(10101):1499–510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28750935>

16. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Quesenberry CP, Klein DB, 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 Sep 1;73(1):39–46.
17. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. Okulicz JF, editor. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e81355.
18. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120–6.
19. Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, Hsu LC, Ma D, Scheer S, 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(18):1–9.
20. Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2019;(39):36–40.
21. Park LS, Hernández-Ramírez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS. *AIDS* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jul 25];30(2):273–91. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201601140-00014>
22. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Mutat Res* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Aug 2];772:3–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528688>

23. Knipe, DM., Howley P. Fields virology No Title. 6th. Philadelphia PWKW& WH, editor. 2013.
24. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, et al. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2013 Jan 23 [cited 2019 Aug 4];41(Database issue):D571-8. Available from: <http://academic.oup.com/nar/article/41/D1/D571/1075043/The-Papillomavirus-Episteme-a-central-resource-for>
25. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions. *Vaccine* [Internet]. 2008 Aug [cited 2019 Aug 6];26:K17–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X08007469>
26. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 Aug 6];10(4):321–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350698>
27. Serrano B, Brotans M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;47:14–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
28. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2019 Aug 5];202(12):1789–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067372>
29. Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent*

- Cancer [Internet]. 2010 Oct 20 [cited 2019 Aug 6];5(1):19. Available from: <https://infectedagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-9378-5-19>
30. van Aar F, Mooij SH, van der Sande MAB, Speksnijder AGCL, Stolte IG, Meijer CJLM, et al. Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. AIDS [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Aug 6];27(18):2921–31. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201311280-00011>
 31. Darwich L, Videla S, Cañadas M-P, Piñol M, García-Cuyàs F, Vela S, 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 [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Sep 4];56(9):1043–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929013>
 32. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, Coll J, Molina-López RA, Sirera G, 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(8):611–8.
 33. Supindham T, Chariyalertsak S, Utaipat U, Miura T, Ruanpeng D, Chotirosniramit N, et al. High Prevalence and Genotype Diversity of Anal HPV Infection among MSM in Northern Thailand. 2015 [cited 2019 Aug 8]; Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0124499&type=printable>
 34. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. High prevalence of Anal Human Papillomavirus-associated cancer precursors in a contemporary cohort of asymptomatic HIV-infected women. Clin Infect Dis

- [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2019 Aug 8]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ049>
35. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(2):198–206. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30653-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30653-9)
 36. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Coté P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1174–81.
 37. 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;In press.
 38. Gaisa M, Sigel K, Hand J, Goldstone S. High rates of anal dysplasia in HIV-infected men who have sex with men, women, and heterosexual men. *Aids*. 2014;28(2):215–22.
 39. Stoler MH. The virology of cervical neoplasia: an HPV-associated malignancy. *Cancer J* [Internet]. [cited 2019 Sep 4];9(5):360–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14690310>
 40. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Sep 4];32:7–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1386653204003671>
 41. Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg*. 2006;76(8):715–7.
 42. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of

- carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1984 Oct [cited 2019 Aug 17];64(4):451–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6483293>
43. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. 1993 Apr [cited 2019 Aug 17];12(2):186–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8463044>
 44. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Aug 17];92(9):1133–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.4994>
 45. Berry JM, Jay N, Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Welton ML, et al. Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer*. 2014;134(5):1147–55.
 46. Arens Y, Gaisa M, Goldstone SE, Liu Y, Wisnivesky J, Sigel CS, et al. Risk of Invasive Anal Cancer in HIV-Infected Patients With High-Grade Anal Dysplasia. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(8):934–40.
 47. Cachay E, Agmas W, Mathews C, Cachay E. Five-year cumulative incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients according to baseline anal cytology results: an inception cohort analysis. *HIV Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 26];16(3):191–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320654/pdf/nihms654623.pdf>
 48. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(7):806–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.03.011>
 49. Cho S, Groves E, Lao V. History of High-Resolution Anoscopy. *Clin Colon*

- Rectal Surg [Internet]. 2018 Nov 2 [cited 2019 Aug 28];31(06):336–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30450017>
50. Krumholz BA, Knapp RC. Colposcopic selection of biopsy sites. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1972 Jan [cited 2019 Aug 28];39(1):22–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5008278>
 51. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2019 Aug 28];73(1):105–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16417073>
 52. Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 Aug 28];214(4):438–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519782>
 53. Peto PJ, Gilham PC, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004 Jul 17;364(9430):249–56.
 54. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: Systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 11;367(9509):489–98.
 55. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(4):283–91.
 56. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 9.1. October 2018. Available at: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed July 20, 2019.

57. AIDS NYSD of H. Accessed August 20, 2019. [Internet]. Anal dysplasia and cancer guideline. Available from: www.hivguidelines.org
58. Gaisa M, Ita-Nagy F, Sigel K, Arens Y, Hennessy MA, Rodriguez-Caprio G, et al. High Rates of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women Who Do Not Meet Screening Guidelines. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2019 Aug 29];64(3):289–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27965301>
59. OORTMARSSSEN GJ VAN, HABBEMA JDF. Duration of Preclinical Cervical Cancer and Reduction in Incidence of Invasive Cancer following Negative Pap Smears. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1995 Apr [cited 2019 Aug 30];24(2):300–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7635589>
60. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The Clinical Effectiveness and Cost-effectiveness of Screening for Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Homosexual and Bisexual HIV-Positive Men. *JAMA* [Internet]. 1999 May 19 [cited 2019 Aug 31];281(19):1822. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340370>
61. Cranston RD, Hart SD, Gornbein JA, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. The prevalence, and predictive value, of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J STD AIDS*. 2007;18(2):77–80.
62. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *Aids*. 2010;24(9):1307–13.
63. 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(5):635–42.
64. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al.

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. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32(1):76–115.

65. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Sep 19];34(8):1077–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661011>
66. Scholefield JH, Ogunbiyi OA, Smith JHF, Rogers K, Sharp F. Treatment of anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* [Internet]. 1994 Aug [cited 2019 Aug 31];81(8):1238–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7953374>
67. Hamdan KA, Tait IS, Nadeau V, Padgett M, Carey F, Steele RJ. Treatment of Grade III Anal Intraepithelial Neoplasia With Photodynamic Therapy. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2003 Nov [cited 2019 Aug 31];46(11):1555–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605579>
68. Pehoushek J, Smith KJ. Imiquimod and 5% Fluorouracil Therapy for Anal and Perianal Squamous Cell Carcinoma In Situ in an HIV-1–Positive Man. *Arch Dermatol* [Internet]. 2001 Jan 1 [cited 2019 Aug 31];137(1):14–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176654>
69. Lyons M, Francis N, Allen-Mersh TG. Treatment of grade 3 anal intraepithelial neoplasia by complete anal mucosal excision without fecal diversion: report of a case. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1999 Oct [cited 2019 Aug 31];42(10):1342–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528776>
70. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared Coagulator™: A Useful Tool for Treating Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis Colon Rectum* [Internet].

- 2005 May [cited 2019 Aug 31];48(5):1042–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868241>
71. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Krown SE, et al. Infrared Coagulator Treatment of High-Grade Anal Dysplasia in HIV-Infected Individuals. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2019 Aug 31];47(1):56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156992>
 72. Cranston RD, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. 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* [Internet]. 2008 Feb [cited 2019 Aug 31];19(2):118–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334066>
 73. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, Van Zante A, et al. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(7):1204–12.
 74. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. 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(10):1284–92.
 75. Sirera G, Videla S, Piñol M, Coll J, García-Cuyás F, Vela 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(6):951–9.
 76. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. 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*.

2014;41(7):420–6.

77. Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M, Obalek S, Rzeska G, Favre M, et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion associated with the type of human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res* [Internet]. 1979 Mar [cited 2019 Aug 10];39(3):1074–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/218721>
78. Pass F, Reissig M, Shah K V, Eisinger M, Orth G. Identification of an immunologically distinct papillomavirus from lesions of epidermodysplasia verruciformis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1977 Oct [cited 2019 Aug 10];59(4):1107–12. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/59.4.1107>
79. Pfister H. Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2019 Aug 10];2003(31):52–6. Available from: <https://academic.oup.com/jncimono/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003483>
80. Meyers JM, Munger K. The Viral Etiology of Skin Cancer. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014 Oct 10 [cited 2019 Aug 10];134(e1):E29–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302471>
81. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(6):607–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7)
82. Chaturvedi AK. Beyond Cervical Cancer: Burden of Other HPV-Related Cancers Among Men and Women. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Aug 11];46(4):S20–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X10000765>

83. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):1–11.
84. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human Papillomavirus–Attributable Cancers — United States, 2012–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 Aug 23 [cited 2019 Sep 1];68(33):724–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31437140>
85. 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(2):281–8.
86. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54(7):1026–34.
87. Koskan AM, Brennhof SA, Helitzer DL. Screening for anal cancer precursors among patients living with HIV in the absence of national guidelines: practitioners’ perspectives. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01209-8>
88. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):68–75.
89. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 1];17(S3):43–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165206>
90. Darwich L, Videla S, Cañadas M-P, Coll J, Revollo B, Piñol M, et al. Anal Invasive Squamous Cell Cancer and Human Papillomavirus Distribution in HIV-

- Infected and Non-HIV-Infected Individuals. *Int J Clin Med*. 2014;05(19):1155–60.
91. Revollo B, Videla S, Parés D. Anal intraepithelial neoplasia: how and for who do we perform a screening program? *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 4];110(8):533–533. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29931994>
 92. Darwich L, Videla S, Cañadas MP, Piñol M, García-Cuyàs F, Vela S, 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(9):1043–52.
 93. The ANCHOR study. Available at: <http://https://anchorstudy.org/es>. Accessed July 20, 2019.
 94. Stier EA, Lensing SY, Darragh TM, Deshmukh AA, Einstein MH, Palefsky JM, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Jul 11 [cited 2019 Sep 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31292602>
 95. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: Key differences. *Cancer Cytopathol*. 2011;119(1):5–19.
 96. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, 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* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Sep 5];13(5):487–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445259>
 97. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):1026–34.

98. Rovelli C, Poli A, Galli L, Cernuschi M, Tamburini AM, Racca S, 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(10).
99. Richel O, Van Der Zee RP, Smit C, De Vries HJC, Prins JM. Brief Report. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015 Aug 15 [cited 2019 Sep 5];69(5):602–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167621>
100. Vela S, Videla S, Ornelas A, Revollo B, Clotet B, Sirera G, et al. Effectiveness of physically ablative and pharmacological treatments for anal condyloma in HIV-infected men. Grce M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2019 Sep 9];13(8):e0199033. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30067738>
101. Marra E, Lin C, Clifford GM. 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* [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2019 Jul 21];219(4):590–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30239749>
102. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Jun 19;22(10):1203–11.

ANEXO: Publicaciones soporte de la tesis

Anal Invasive Squamous Cell Cancer and Human Papillomavirus Distribution in HIV-Infected and Non-HIV-Infected Individuals.

International Journal of Clinical Medicine, 2014, 5, 1155-1160

Laila Darwich, Sebastián Videla, Mari-Paz Cañadas, Josep Coll, **Boris Revollo**, Marta Piñol, Francesc García-Cuyás, Eva Castella¹, Bonaventura Clotet, Guillem Sirera.

Anal Invasive Squamous Cell Cancer and Human Papillomavirus Distribution in HIV-Infected and Non-HIV-Infected Individuals

Laila Darwich^{1,2}, Sebastián Videla^{1,3*}, Mari-Paz Cañadas^{1,4}, Josep Coll^{1,5}, Boris Revollo¹, Marta Piñol¹, Francesc García-Cuyás¹, Eva Castilla¹, Bonaventura Clotet^{1,5,6,7}, Guillem Sirera^{1,5}

¹Lluita Contra La SIDA Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

²Departament de Sanitat i d'Anatomia Animals, Faculty of Veterinary, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Spain

³Department of Experimental and Health Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

⁴General-Labco, Barcelona, Spain

⁵HIV Clinical Unit, University Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Badalona, Spain

⁶Retrovirology Laboratory IrsiCaixa Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

⁷Universitat de Vic, Vic, Spain

Email: svidela@flsida.org, sebastia.videla@upf.edu, svidela@esteve.es

Received 22 August 2014; revised 12 September 2014; accepted 5 October 2014

Copyright © 2014 by authors and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Abstract

Invasive-squamous-cell-cancer (ISCC) of the anal canal is an uncommon disease. Human papillomavirus (HPV) is the etiological agent of most of types of ISCC. The incidence of ISCC has been increasing in HIV-infected individuals, even after the introduction of highly active antiretroviral therapy. The aim of this study was to analyze biopsy specimens from patients diagnosed with ISCC at a tertiary hospital from 1983 to 2012 in order to detect HPV-DNA. Methods: Formaldehyde-fixed, paraffin-embedded specimens from patients with ISCC underwent HPV-DNA genotyping using multiplex PCR assay. Results: A total of 31 cases were collected; 10 were HIV-infected (9 men, 1 woman) and 21 non-HIV-infected (11 men, 10 women). HPV infection was detected in 87.5% (7/8) of the HIV-infected patients (DNA from 2 biopsies was degraded) and 76.2% (16/21) of non-HIV-infected individuals. Multiple-type infections were only found in 28.6% (2/7) of the HIV-infected

*Corresponding author.

How to cite this paper: Darwich, L., et al. (2014) Anal Invasive Squamous Cell Cancer and Human Papillomavirus Distribution in HIV-Infected and Non-HIV-Infected Individuals. *International Journal of Clinical Medicine*, 5, 1155-1160. <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2014.519148>

patients (no multiple-type infections in non-HIV-infected individuals). The most prevalent type was HPV-16: 50% (4/8) in the HIV-infected group (57% [4/7] of the HPV-positive samples) and 66.7% (14/21) in the non-HIV-infected group (87.5% (14/16) of the HPV-positive samples). Remarkably, 37.5% (3/8) of the HIV-infected group had high-risk HPV types not included in the vaccines (HPV-33, 51, 52, and 66) compared with 4.8% in the non-HIV-infected group (1/21, HPV-52). All cases of anal ISCC in HIV-infected patients were recorded in the highly active antiretroviral therapy era. Conclusion: HIV-infected patients presented anal ISCC with a higher proportion of high-risk HPV types not covered by the conventional vaccines than non-HIV-infected individuals.

Keywords

Human Papillomavirus, Anal Invasive Squamous Cell Cancer, HIV Infection

1. Introduction

Anal cancer is relatively less common than cervical cancer [1]. However, its incidence is rising annually in both genders in the general population [2]-[4]. Rates of anal cancer in at-risk groups, principally men who have sex with men (MSM) and persons infected by the human immunodeficiency virus (HIV), are considerably higher than those described in the healthy population [5]-[8]. Although the incidence of other virus-associated malignancies has decreased in HIV-infected patients since antiretroviral therapy (ART) became available, the incidence of anal cancer has not. In fact, the incidence in HIV-infected MSM is estimated to be 80 times higher than the incidence in men in the general population [9]-[11]. Prolonged survival with highly active ART (HAART) is likely to lead to a further increase in the incidence of anal cancer among HIV-infected individuals [11].

The etiological agent of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in the genitals, anus, and oropharynx is the human papillomavirus (HPV), mainly the oncogenic high-risk genotypes (HR-HPV). HSIL was recently reported to directly progress to anal cancer [9]. Most studies show that ART has had little effect on reducing the frequency of HSIL [12]-[14], and, consequently, on the appearance of squamous cell cancer (SCC) of the anal canal and perianal region. HIV infection is a key risk factor for anal SCC owing to the high risk of contracting coinfections with HPV [5] [6] [9] [10]. Anal HPV infections are widespread among HIV-infected MSM, and the type most frequently associated with anal SCC is HPV-16 [1] [10] [12]. Given the current recommendation to administer HPV vaccine for the prevention of HPV-associated anal lesions in specific groups, such as MSM [4] [14], it is important to document the burden of anal cancer in these risk groups.

Few studies have focused on anal invasive squamous-cell cancer (ISCC) in HIV-infected patients during the HAART era. We have analyzed the incidence of anal ISCC during the last 30 years in HIV-infected patients and in the general population.

2. Patients and Methods

2.1. Study Design, Study Population

We performed a single-center, retrospective study of a cohort of patients diagnosed with anal ISCC. The cohort was selected from a database of patients attending a tertiary hospital (Hospital Germans Trias i Pujol in Badalona, Spain) from January 1983 to September 2012 (the first 30 years' activity at our center). The hospital is a referral hospital for a catchment area of 800,000 inhabitants in Catalonia. In 2005, a screening program for HPV-related diseases of the anal canal was initiated in our Clinical HIV Unit. The study was approved by the local ethics committee.

2.2. Biopsy Processing and HPV Genotyping

All patients diagnosed with anal ISCC were identified from histopathology records. Formaldehyde-fixed, paraffin-embedded specimens were recovered and processed for extraction of DNA and detection and typing of HPV. DNA was extracted from 1 to 3 of 10- μ m sections using the Maxwell FFPE Tissue LEV DNA Purification kit (Promega Corporation, Madison, Wisconsin, USA) according to the manufacturer's instructions. HPV was de-

ected and typed in all samples using a commercial IVD CE-marked assay in accordance with the manufacturer's instructions (F-HPV typing; Molgentix, Barcelona, Spain). Briefly, extracted DNA was amplified using a multiplex polymerase chain reaction (PCR) including a set of fluorescently labelled primers recognizing HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, and 68 within the E6 and E7 regions of the HPV genome [12] [14].

2.3. Statistical Analysis

Since the study was an exploratory study, no formal sample size was calculated. The sample comprised all patients with a diagnosis of anal ISCC during the study period.

A descriptive and exploratory analysis was performed for baseline parameters (Table 1) and for HPV results (Table 2) to explore differences between the study groups (HIV-infected and non-HIV-infected). Data were analyzed using the statistical software program SPSS version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

3. Results

During the study period, 10 cases of anal ISCC were diagnosed in HIV-infected patients, as follows: 1 man (in 1999, no information about his sexual orientation), 4 MSM (1999, 2000, 2002, and 2009), 3 heterosexual men (2004, 2004 and 2010), 1 woman (2006), and 1 transsexual (2012). The median (range) age was 40 (32 - 59) years, and 5 patients had never received HAART. From 2005, 70% of the current HIV population (1310 men, 208 women) agreed to participate in the screening program for HPV-related diseases of the anal canal. Of the 4 cases of anal ISCC diagnosed between 2005 and 2011, only 1 had participated in this screening program and had previously been treated for *in situ* anal SCC with surgery (1.5 years earlier). None of the HIV-infected patients had a history of anal condylomata.

During the same period, 21 cases were diagnosed in the general population (10 women, 11 men; 15 between 2005 and 2012 [5 women and 10 men]). The first case was diagnosed in 1988. The median (range) age was 58 (33 - 83) years. None of the HIV-negative cases had a history of intravenous drug use. Table 1 shows the baseline characteristics.

ISCC of the anal canal was diagnosed significantly earlier in men ($p = 0.013$) (mean = 52 years, median = 50 years, SD = 14.5) than in women (mean = 67 years, median = 73, SD = 13). Although statistical differences

Table 1. Demographic characteristics of anal invasive squamous cell cancer (ISCC) in HIV-infected and non-HIV-infected individuals.

	HIV-infected patients (n = 10)	Non-HIV-infected patients (n = 21)
Proportion of men/women (n)	9/1	11/10
Age at diagnosis of ISCC, years		
Mean (SD):	42 (8.8) ^a	60 (16) ^a
Median (range):		
Overall	40 (32 - 59) ^a	58 (33-83) ^a
Men	40 (32 - 59)	50 (33-79) ^b
Women	Not applicable	73 (49-83) ^b
Sexual orientation, n (%)		
MSM	4 (40)	-
Heterosexual	4 [*] (40)	-
Transsexual	1 [*] (10)	-
Not recorded	1 (10)	21 (100)
CD4 counts (cells/ μ L)		
Median (range) nadir	104 (0 - 603)	-
Median (range) at diagnosis	155 (61 - 1122)	-

^aPatients with history of intravenous drug use: heterosexuals (3 men and 1 woman) and a transsexual woman. MSM, men who have sex with men; ^{*}Overall differences statistically significant ($p < 0.01$); ^bGender differences statistically significant ($p = 0.013$).

Table 2. Results of anal invasive squamous cell cancer (ISCC) biopsies with single-type and multiple-type HPV infections.

Human papillomavirus infection in anal ISCC	HIV-infected (n = 8) ^a	Non-HIV-infected (n = 21) ^a
Any HPV infection, n (%)	7 ^{**} (87.5)	16 (76.2)
HPV-16, n (%)		
<i>Single-type</i>	3 (37.5)	14 (66.7%)
<i>Multiple-type</i>	1 ³ (12.5)	0
HPV-18, n (%)		
<i>Single-type</i>	0	1 (4.8)
<i>Multiple-type</i>	0	0
Other high-risk HPV, n (%)		
<i>Single-type (excluding 16 and 18)</i>	2 ^b (25)	1 ^d (4.8)
<i>Multiple-type (excluding 16 and 18)</i>	1 ^c (12.5)	0
Low-risk HPV, n (%)		
<i>Multiple-type (containing HPV-6)</i>	1 ^c (12.5)	0

^aPatients diagnosed with ISCC whose biopsy specimen had not degraded. ^{**}One sample had no PCR amplification. ^bPatient with HPV-16 + HPV-66 coinfection. ^cTwo male patients with HPV-33 and HPV-51 respectively. ^dMan with HPV-6, HPV-52, and HPV-66. ^eMan with HPV-52.

were found in median age between the HIV-infected and non-HIV-infected populations ($p < 0.01$) (Table 1), no differences were observed with respect to HIV status after clustering for gender (HIV-infected men [mean = 42 years, median = 40 years, SD = 8.8] vs non-HIV-infected men [mean = 52 years, median = 50 years, SD = 14.5], ($p = 0.12$).

Of the 31 cases of ISCC identified from the records (10 HIV-infected and 21 non-HIV-infected), 2 biopsies from the HIV-infected patients were not amplified by PCR because the DNA was degraded. HPV was therefore investigated in 29 samples (8 HIV-infected and 21 non-HIV-infected) and detected in 87.5% of anal biopsy specimens (7 out of 8) in the HIV-infected patients and in 76.2% of specimens (16 out of 21) in the non-HIV-infected population (Table 2). No multiple-type infections were found in the non-HIV-infected population, whereas 2 HIV-infected patients (28.6%, 2/7) presented 2 or more HPV types. The most prevalent type was HPV-16, mainly as a single-type infection, representing 50% (4 out of 8) (57% [4 out of 7] of the positive HPV infections) in the HIV-infected group and 66.7% (14 out of 21) (87.5% [14 out of 16] of the positive HPV infections) in the non-HIV-infected group. Infection by HPV-18 was detected in only 1 sample from a non-HIV-infected man. Other high-risk types (e.g., HPV-33, 51, 52, and 66) were also detected in 3 patients as a single-type infection and in 1 patient as a multiple-type infection. A low-risk type, HPV-6, was found in 1 specimen from an HIV-infected man, although it co-infected with other HR types (Table 2). In the HIV-infected group, 37.5% of patients with ISCC (3 out of 8) had other HR-HPV types not included in the conventional vaccines, compared with 4.8% (1 out of 21) in the non-HIV-infected population. All cases of anal ISCC in HIV-infected patients were from the HAART era.

4. Discussion

This study provides new data about HPV infection in HIV-infected and non-HIV-infected patients with anal ISCC attended at an HIV reference hospital in Catalonia over a 30-year period. The prevalence of HPV DNA found in the anal cancer biopsies of these HIV-infected patients (87.5%) was in the range reported in North America [1] [15] [16], Europe [17], and Australia [18], namely, 88% to 97%. In the non-HIV-infected group, the percentage of HPV-positive samples was lower (around 76%) than reported elsewhere [19]. Differences between studies in the prevalence of HPV can be due to differences in the geographical region and the population studied (e.g., ethnicity and social and cultural background). Furthermore, the quality of conservation of histology samples and the techniques used for DNA extraction and HPV testing can considerably influence variability in prevalence. Consistent with other authors [1] [15], we found that HPV-18 was rare (only 1 case in a non-HIV-infected woman), thus reinforcing the fact that HPV-18 is more common in cervical cancer than in anal SCC [20]. Moreover, mean age at the diagnosis of anal ISCC was significantly lower for men than for women, as re-

ported elsewhere [18]; however, we did not observe this effect of HIV infection on age, probably because of the small sample size and the composition of the HIV-infected group.

Differences in HPV type distribution according to HIV status have been reported [17] [21], and our data support these differences. HPV-16 was the most frequent type in the patients we studied regardless of HIV status, and basically as a single-type infection, as reported elsewhere [18] [19]. However, we found that HIV-infected patients had a higher proportion of multiple-type infections and HR types other than vaccine types (HPV-16 or -18) than non-HIV-infected patients. By contrast, we did not find differences in the prevalence of HPV-16 between the sexes, in contrast with reports from other authors, who found a lower frequency of HPV-16 in men than in women [1].

Our study is subject to a series of limitations. First, the small sample size could have affected the power to detect significant statistical differences for some characteristics. Second, the HPV typing assay used is only able to detect the most common types; consequently, other, more infrequent types may have gone undetected. Finally, a single-center study is not representative of the whole population of Spain. Nevertheless, ours is a reference center for clinical HIV therapy and admits a large number of HIV-infected patients.

5. Conclusion

In conclusion, HIV-infected patients seem to present anal ISCC with multiple HPV infections and with HR-HPV types not covered by conventional vaccines. Genotyping of anal cancer specimens can help to determine the most critical types involved in this disease in a specific region and, consequently, to design optimal prophylactic HPV vaccines.

Acknowledgements

We are particularly grateful to the patients of our HIV Unit. The authors thank Thomas O'Boyle for editorial assistance.

Funding

This work was supported by grants from Red de Investigacion en SIDA (RIS), ART AIDS Foundation, Gilead Sciences, Obra Social Caixa Sabadell, and Gala contra la SIDA Barcelona 2011.

Competing Interest

None declared.

References

- [1] Ouhoumane, N., Steben, M., Coutlée, F., Vuong, T., Forest, P., Rodier, C., Louchini, R., Duarte, E. and Brassard, P. (2013) Squamous Anal Cancer: Patient Characteristics and HPV Type Distribution. *Cancer Epidemiology*, **37**, 807-812. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.09.015>
- [2] Joseph, D.A., Miller, J.W., Wu, X., Chen, V.W., Morris, C.R., Goodman, M.T., Villalon-Gomez, J.M., Williams, M.A. and Cress, R.D. (2008) Understanding the Burden of Human Papillomavirus Associated Anal Cancers in the US. *Cancer*, **113**, 2892-2900. <http://dx.doi.org/10.1002/ncr.23744>
- [3] Jin, F., Stein, A.N., Conway, E.L., Regan, D.G., Law, M., Brotherton, J.M., Hocking, J. and Grulich, A.E. (2011) Trends in Anal Cancer in Australia, 1982-2005. *Vaccine*, **29**, 2322-2327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.015>
- [4] Nielsen, A., Munk, C. and Kjaer, S.K. (2012) Trends in Incidence of Anal Cancer and High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Denmark, 1978-2008. *International Journal of Cancer*, **130**, 1168-1173. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26115>
- [5] Palefsky, J.M., Holly, E.A., Ralston, M.L., Arthur, S.P., Jay, N., Berry, J.M., Da Costa, M.M., Botts, R. and Darragh, T.M. (1998) Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive and HIV-Negative Homosexual and Bisexual Men: Prevalence and Risk Factors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, **17**, 320-326. <http://dx.doi.org/10.1097/00042560-199804010-00005>
- [6] Piketty, C., Darragh, T.M., Da Costa, M., Bruneval, P., Heard, I., Kazatchkine, M.D. and Palefsky, J.M. (2003) High Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Anal Cancer Precursors among HIV Infected Persons in the

- Absence of Anal Intercourse. *Annals of Internal Medicine*, **138**, 453-459. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00008>
- [7] Frisch, M., Biggar, R.J. and Goedert, J.J. (2000) Human Papillomavirus-Associated Cancers in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*, **92**, 1500-1510. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.18.1500>
- [8] Ahmed, S. and Eng, C. (2014) Optimal Treatment Strategies for Anal Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, **15**, 443-455. <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-014-0298-0>
- [9] Berry, J.M., Jay, N., Cranston, R.D., Darragh, T.M., Holly, E.A., Welton, M.L. and Palefsky, J.M. (2014) Progression of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Invasive Anal Cancer among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *International Journal of Cancer*, **134**, 1147-1155. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28431>
- [10] van der Loeff, M.F.S., Mooij, S.H., Richel, O., de Vries, H.J. and Prins, J.M. (2014) HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Current HIV/AIDS Reports*, **11**, 250-262. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-014-0224-x>
- [11] Glynne-Jones, R., Nilsson, P.J., Aschele, C., Goh, V., Peiffert, D., Cervantes, A. and Arnold, D. (2014) Anal Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Radiotherapy and Oncology*, **111**, 330-339. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.04.013>
- [12] Darwich, L., Videla, S., Cañadas, M.P., Piñol, M., García-Cuyás, F., Vela, S., Molina-López, R.A., Coll, J., Sirera, G. and Clotet, B. (2013) 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. *Diseases of the Colon & Rectum*, **56**, 1043-1052. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e31829c654f>
- [13] Videla, S., Darwich, L., Cañadas, M.P., Coll, J., Piñol, M., García-Cuyás, F., Molina-Lopez, R.A., Cobarsi, P., Clotet, B. and Sirera, G. (2013) Natural History of Human Papillomavirus Infections Involving Anal, Penile, and Oral Sites among HIV-Positive Men. *Sexually Transmitted Diseases*, **40**, 3-10. <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827e87bd>
- [14] Villa, L.L. (2011) HPV Prophylactic Vaccination: The First Years and What to Expect from Now. *Cancer Letters*, **305**, 106-112. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2010.12.002>
- [15] Wong, A.K., Chan, R.C., Aggarwal, N., Singh, M.K., Nichols, W.S. and Bose, S. (2010) Papillomavirus Genotypes in Anal Intraepithelial Neoplasia and Anal Carcinoma as Detected in Tissue Biopsies. *Modern Pathology*, **23**, 144-150. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2009.143>
- [16] Daling, J.R., Madeleine, M.M., Johnson, L.G., Schwartz, S.M., Shera, K.A., Wurscher, M.A., Carter, J.J., Porter, P.L., Galloway, D.A. and McDougall, J.K. (2004) Human Papillomavirus, Smoking, and Sexual Practices in the Etiology of anal Cancer. *Cancer*, **101**, 270-280. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20365>
- [17] Abramowitz, L., Jacquard, A.C., Jaroud, F., Haesebaert, J., Siproudhis, L., Pradat, P., Aynaod, O., Leocmach, Y., Soubeyrand, B., Dachez, R., Riethmuller, D., Mouglin, C., Pretet, J.L. and Denis, F. (2011) Human Papillomavirus Genotype Distribution in Anal Cancer in France: The EDITH V Study. *International Journal of Cancer*, **129**, 433-439. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25671>
- [18] Hillman, R.J., Garland, S.M., Gunathilake, M.P., Stevens, M., Kumaradevan, N., Lemech, C., Ward, R.L., Meagher, A., McHugh, L., Jin, F., Carroll, S., Goldstein, D., Grulich, A.E. and Tabrizi, S.N. (2014) Short Report: Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in an Australian Sample of Anal Cancers. *International Journal of Cancer*, **135**, 996-1001. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28730>
- [19] Alemany, L., Saunier, M., Alvarado-Cabrero, I., Quirós, B., Salmeron, J., Shin, H.R., Pirog, E.C., Guimerà, N., Hernandez-Suarez, G., Felix, A., Clavero, O., Lloveras, B., Kasamatsu, E., Goodman, M.T., Hernandez, B.Y., Laco, J., Tinoco, L., Geraets, D.T., Lynch, C.F., Mandys, V., Poljak, M., Jach, R., Verge, J., Clavel, C., Ndiaye, C., Klaustermeier, J., Cubilla, A., Castellsagué, X., Bravo, I.G., Pawlita, M., Quint, W.G., Muñoz, N., Bosch, F.X. and de Sanjosé, S. (2014) HPV DNA Prevalence and Type Distribution in Anal Carcinomas Worldwide. *International Journal of Cancer*, Early View. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28963>
- [20] Darwich, L., Cañadas, M.P., Sirera, G., Alameda, F., Forcada, P., Delas, J., Fernández, I., Llatjós, M., Coll, J., Clotet, B. and Videla, S. (2011) Human Papillomavirus Genotype Distribution and Human Papillomavirus 16 and Human Papillomavirus 18 Genomic Integration in Invasive and *in Situ* Cervical Carcinoma in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *International Journal of Gynecological Cancer*, **21**, 1486-1490. <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822a0195>
- [21] De Vuyst, H., Clifford, G.M., Nascimento, M.C., Madeleine, M.M. and Franceschi, S. (2009) Prevalence and Type Distribution of Human Papillomavirus in Carcinoma and Intraepithelial Neoplasia of the Vulva, Vagina and Anus: A Meta-Analysis. *International Journal of Cancer*, **124**, 1626-1636. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.24116>

Anal intraepitelial neoplasia: how and for who do we perform a screening program?

Rev Esp Enferm Dig. 2018 Aug;110(8):533. doi: 10.17235/reed.2018.5616/2018

Revollo B, Videla S2, Parés D.

Neoplasia intraepitelial anal en pacientes de riesgo: ¿cómo y a quién realizar un programa de cribado?

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial anal. Citología anal. Cribado.

Sr. Editor,

En referencia al interesante artículo publicado por Silva y cols. (1), creemos importante comentar algunos aspectos relativos a la citología anal como herramienta de cribado de neoplasia intraepitelial anal (AIN) en pacientes de riesgo.

Nuestro grupo empezó con un programa de cribado de AIN en 2005 (2). Hasta diciembre de 2014, un total de 1.916 pacientes VIH positivos participaron en este programa (3). En estos primeros diez años hemos observado una incidencia acumulada del 0,1% de cáncer anal invasivo en los pacientes que participaron en nuestro programa, frente al 0,6% en el grupo de pacientes que lo rechazaron ($p = 0,023$); la tasa de incidencia anual fue de 20 y 90 por 100.000 personas/año, respectivamente ($p = 0,151$).

El grupo de Silva y cols. (1) sugiere que la citología anal no es el mejor método para realizar un primer abordaje de cribado, contrariamente a nuestro programa y el de otros grupos, que se basa en una citología anal alterada (ASCUS, LSIL, HSIL) como primer paso, seguida de la realización de anuscopia de alta resolución (HRA) para diagnóstico y tratamiento con infrarrojos (o cirugía mayor ambulatorias) de las displasias de alto grado (AIN II-III) confirmadas histológicamente.

Por el momento, no contamos con datos prospectivos, y estamos a la espera de los resultados finales de un ensayo clínico para evaluar si está justificada la implementación de un protocolo de despistaje de cáncer anal en pacientes de riesgo que probablemente será crucial para establecer la mejor práctica clínica (4). Sí que existen programas de cribado orientados únicamente a los pacientes hombres que tiene sexo con hombres (MSM) con infección por VIH, a los que se les realiza una HRA y biopsia en caso de detectar alguna lesión, sin pasar por una citología previa.

Nuestro grupo defiende que un algoritmo basado en la detección de casos para realizar HRA mediante citologías patológicas puede tener un impacto positivo en la disminución de cánceres en la población participante, además de, probablemente, ser más eficiente desde un punto de vista de economía de la salud (3).

Queremos recalcar, además, que las mujeres y probablemente los pacientes MSM (sin infección por el VIH) son también una población que tendría que considerarse de riesgo para ser incluida en estos protocolos de cribado, según nuestra experiencia clínica y la de otros grupos (5).

No cabe duda, sin embargo, de que los datos que aporte el ensayo clínico ANCHOR (4) nos ayudarán probablemente a responder con más evidencia científica a muchas de estas preguntas.

Boris Revollo¹, Sebastià Videla² y David Parés⁴

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Fundació Lluïta Contra la Sida. Badalona, Barcelona. ²Hospital Germans Trias i Pujol. Fundació Lluïta Contra la Sida. Departament de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Universitat de Barcelona. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ³Unidad de Cirugía Colorrectal. Hospital Germans Trias i Pujol. Fundació Lluïta Contra la Sida. Badalona, Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

DOI: 10.17235/reed.2018.5616/2018

Bibliografía

1. Silva M, Peixoto A, Sarmento JA, et al. Anal cytology, histopathology and anoscopy in an anal dysplasia screening program: is anal cytology enough? *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110(2):109-14.
2. Sirera G, Videla S, Piñol M, 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(6):951-9.
3. Revollo B, Videla S, Ornela A, et al. Effectiveness of a screening program for anal cancer prevention in HIV-1-infected Patients, 10 years of clinical experience. Boston, MA: CROI; 2018.
4. The ANCHOR study. Disponible en: <https://anchorstudy.org/es>
5. 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. DOI: 10.1093/cid/ciw729

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

Tech Coloproctol. 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s10151-019-02041-7

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



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

✉ 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

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].

Published online: 23 July 2019

Springer

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

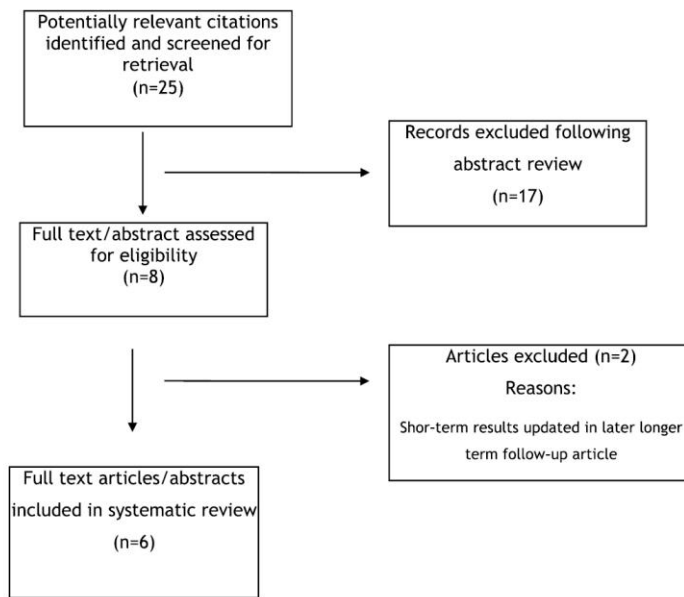


Table 1 Characteristics of the studies included in the systematic review

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 II/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.

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%/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

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 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- 10%	HIV+ 69 m HIV- 48 m	0/96 (0%)
Weis et al. [15]	Treated 13% Untreated 93%	Treated 1.3 y Untreated 1.8 y	0/102 (0%) 2/42 (4.8%)
Sirera et al. [16]	12.50%	25 m	0/56 (0%)
Goldstone et al. [17]	Treated 29% Untreated 72%	Treated 2 y Untreated 1 y	0/51 (0%) 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://insig.hts.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. <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, Krown 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, Elshaeiv 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
- Alemamy 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/PMC4207372/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.

