

Infección anal por Papiloma Virus Humano en hombres que tienen sexo con hombres viviendo con VIH/SIDA.

Dra. Victoria Frantchez



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Generalidades

- Incidencia de cáncer anal está en aumento.
- Población de riesgo en VIH:
 - Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
 - Mujeres con relaciones sexuales (RS) anales
 - Mujeres infección con virus papiloma humano (HPV) cervical.
- HSH/VIH:
 - Prevalencia HPV 16: 35,4%
 - Prevalencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado (HG-AIN): 29,1%

Machalek D, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.



HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV.

Estudio de cohorte prospectiva, n: 247, HSH/VIH/TARV.
Prevalencia de HG-AIN seguimiento a 3 años: 53%.

- Factores de riesgo en HSH/VIH para HG-AIN:
 - Edad: 40-49 años OR 3,09 (IC 95% 1,12-8,52)
> 50 años OR 4,78 (IC 95% 1,29-17,73)
 - CD4 nadir <50: OR 14,40 (IC 95% 1,45-143,58)
 - HPV 16: OR 14,18 (IC 95% 3,51-57.32)
 - Múltiple/HPV 16: OR 31,03 (IC 95% 5,68-169,60)
- Factor protector:
 - TARV > 4 años: OR 0,28 (IC 95% 0,07-1,06)

Pokomandy A et al. CID 2011;52(9):1174–1181



Prevención: cribado y vacunación

Programa de cribado de cáncer anal es esta población realizando:

- Citología y/o detección de HPV.
- Anoscopia de alta resolución e histología.
- Tratamiento de neoplasias intraepiteliales anales (AIN).

Machalek D, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487-500.



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Prevención cribado y vacunación

- Vacunación en población de alto riesgo:
 - Bivalente 16,18 y cuatrivalente 16,18, 6,11.
 - Eficacia en prevención de AIN por genotipos vacunales en HSH: 50,3% (IC 95% 25,7-67,2).
 - Seguridad e inmunogenicidad probada en HSH/VIH.
- Vacunación universal de adolescentes varones.

Palefsky JM, Giuliano AN, Goldstone S. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.

Wilkin T, Lee J, Lensing S et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Men. *J Infect Dis.* 2010 October 15; 202(8): 1246–1253.



Human Papillomavirus Genotype Attribution and Estimation of Preventable Fraction of Anal Intraepithelial Neoplasia Cases Among HIV-Infected Men Who Have Sex With Men

Vikrant V. Sahasrabudde,¹ Philip E. Castle,² Stephen Follansbee,³ Sylvia Borgonovo,³ Diane Tokugawa,⁵ Lauren M. Schwartz,¹ Thomas S. Lorey,⁵ Brandon J. LaMere,⁶ Julia C. Gage,¹ Barbara Fettesman,⁵ Sean Boyle,⁷ Mark Sadorra,⁷ Scott Dahai Tang,⁷ Teresa M. Darragh,⁴ and Nicolas Wentzensen¹

The Journal of Infectious Diseases 2013;207:392–401



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Introducción

- Cáncer anal es poco frecuente en la población general.
- Grupo de alto riesgo para cáncer anal: HSH y en particular HSH/VIH.
- Infección crónica o persistente por genotipos carcinogénicos de HPV está asociada al cáncer anal y sus lesiones precursoras.
- Genotipos prevalentes varían según:
 - Características de la población.
 - Grado de neoplasia intra-epitelial anal (AIN).
 - Interpretación de citología e histología.
 - Distintas pruebas moleculares.



El conocimiento de los distintos genotipos individuales en cada grado de AIN puede permitir:

- Estimación del impacto de la vacunación profiláctica en esta población de alto riesgo.
- Inclusión de genotipos prevalentes en ensayos moleculares de cribado de HPV.

Objetivos:

- Prevalencia de genotipos, enfermedad premaligna y maligna anal en HSH/VIH.
- Estimar la fracción atribuible a genotipos carcinogénicos individuales de HG-AIN.
- Estimar la proporción de casos prevenibles de HG-AIN con vacunación.



Material y Método

- Estudio observacional de corte transversal.
- Población:
 - Seleccionada desde el registro de pacientes de clínica KPMC como VIH+.
 - Se incluyeron HSH / VIH \geq 18 años.
 - Sin diagnóstico previo de cáncer anal ni vacunación.
 - Clínica de cribado de cáncer anal en San Francisco.
 - Agosto 2009 – junio 2010.
- Consentimiento informado, comité de ética.
- Datos:
 - Cuestionario autoadministrado factores de riesgo (FR).
 - Base de datos (VIH, TARV, ETS, AP previa).



Material y Método

A todos los participantes se les realizó :

- Citología, anoscopía de alta resolución, histología.
- Recogida de 2 muestras del canal anal con hisopo (citología y ADN de HPV), examen digital ano rectal, anoscopía y eventual biopsia.
- Citología valorada por 2 revisores, Clasificación de Bethesda 2001.

Citología
Negativa
ASC-US, ASC-NH.
L-SIL (AIN 1, HPV).
H-SIL (AIN 2, AIN 3).
Carcinoma escamoso.

Histología
Negativa
Condiloma
AIN 1-3
Carcinoma escamoso



Material y Método

Ensayo ADN-HPV utilizado:

- Linear Array HPV Genotyping Test[®] Roche.
- Primers 37 genotipos.
- Amplificación de gen de β globina como control.
- Clasificación de genotipos según Agencia Internacional de Investigación del Cáncer.

Carcinogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
Posiblemente carcinogénicos: 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82
No carcinogénicos / desconocida: 6, 11, 40, 42, 54, 55, 61, 62, 64, 69, 71, 72, 81, 82, 83, 84, 89, 102.



Material y Método

- Clasificación de grados de enfermedad: combinación de citología, histología y datos de seguimiento.
- Los pacientes se clasificaron en 4 categorías de enfermedad:

AIN < 1: biopsia sin displasia, citología menor que H-SIL
AIN 1: biopsia AIN 1, citología menor que H-SIL
AIN 2: biopsia AIN 2, citología H-SIL/AIN 2.
AIN 3: biopsia AIN 3 o menor, citología H- SIL/AIN 3.
HG-AIN: AIN 2 / AIN 3



Material y Método

Análisis estadístico:

- SPSS 19 e Intercoored Stata 11,2.
- Test estadísticos significativos con valor $p < 0,05$.
- Cálculo de prevalencia de genotipos de HPV estratificado por categorías de AIN y único / múltiple.
- Prueba de Mantel-Haenszel X^2 para análisis comparativo según severidad de AIN.

Para el análisis se asumió que:

- la infección por cada genotipo individual de HPV eran biológicamente independientes.
- HPV es una causa necesaria para el cáncer anal.



Análisis estadístico

- Estimación de la fracción atribuible a cada genotipo:
 - Máxima: genotipo individual es la causa cada vez que está presente.
 - Mínima: es la causa si es el único genotipo carcinogénico presente.
- Se utilizaron 2 modelos de atribución genotípica de la patología anal:
 - Atribución proporcional.
 - Atribución jerárquica.
- Estimación de la fracción que podría prevenirse con la vacunación (máxima, mínima, proporcional y jerárquica):
 - Asumiendo inmunización previa, con protección plena para cada genotipo vacunal y sin protección cruzada.



Resultados

Características de la población:

- 363 hombres.
- 271 sin HG-AIN en el enrolamiento.
- Edad media 53 años (26 - 79).
- Edad media de primera RS anal 20 años (7 - 66).
- 40% reportaron ≥ 40 compañeros sexuales.
- 15% ≥ 3 compañeros en los últimos 6 meses.
- 18,3% $CD4 \leq 350/mm^3$
- 93,8% TARV.
- 90% CV indetectable.

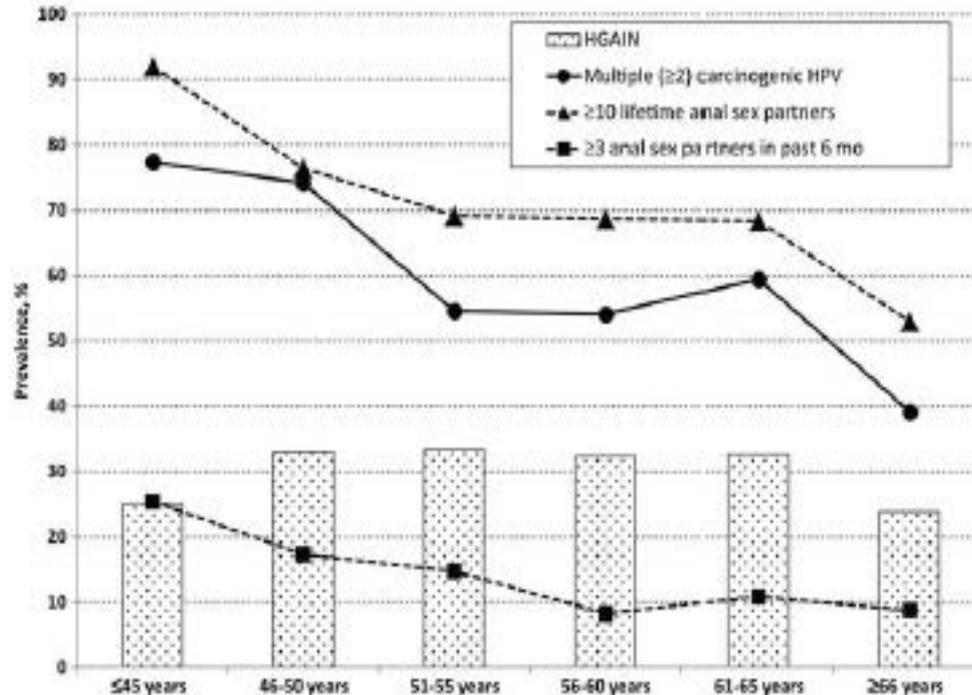


Resultados

Genotipo en 342 / 363 hombres (94,2%).

- 139 (40,6%) AIN <1.
 - 99 (29%) AIN 1.
 - 45 (13,2%) AIN 2. } HG-AIN 30,4% (IC 95% 25,8%- 35,5%)
 - 59 (17,2%) AIN 3. }
 - Ningún cáncer anal.
-
- Algún genotipo: 94,4% (IC 95% 91,4%-96,6%).
 - Genotipo carcinogénico: 75,5% (IC 95% 70,5%-79,9%).
 - HPV 16 es el genotipo más frecuente (28,1%).





- Prevalencia de 33% HG-AIN 45 a 65 años.
- Presencia de múltiples genotipos disminuye con la edad.
- Declinación con la edad del número de parejas sexuales.



Table 1. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes, by Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) Grade

Variable	Overall (n = 342)		<AIN1 (n = 139)		AIN1 (n = 99)		AIN2 (n = 45)		AIN3 (n = 59)		P ^b
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
No HPV type	19	5.6	15	10.8	3	3.0	0	0.0	1	1.7	<.01
Any HPV type	323	94.4	124	89.2	96	97.0	45	100.0	58	98.3	<.01
Single HPV type	47	13.7	32	23.0	10	10.1	2	4.4	3	5.1	.44
Multiple (≥ 2) HPV types	276	80.7	92	66.2	86	86.9	43	95.6	55	93.2	<.01
Any carcinogenic ^a HPV type											
Absent	84	24.6	58	41.7	21	21.2	2	4.4	3	5.1	<.01
Present	258	75.4	81	58.3	78	78.8	43	95.6	56	94.9	<.01
Single type	96	28.1	38	27.3	33	33.3	14	31.1	11	18.6	<.01
Multiple (≥ 2) types	162	47.4	43	30.9	45	45.5	29	64.4	45	76.3	<.01

Individual HPV types



Table 1. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes, by Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) Grade

Variable	Overall (n = 342)		<AIN1 (n = 139)		AIN1 (n = 99)		AIN2 (n = 45)		AIN3 (n = 59)		p ^b
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Carcinogenic^a											
HPV16	96	28.1	13	9.4	26	26.3	21	46.7	36	61.0	<.01
HPV18	36	10.5	9	6.5	9	9.1	9	20.0	9	15.3	.01
HPV31	51	14.9	15	10.8	13	13.1	14	31.1	9	15.3	.07
HPV33	37	10.8	8	5.8	8	8.1	6	13.3	15	25.4	<.01
HPV35	39	11.4	11	7.9	12	12.1	4	8.9	12	20.3	.03
HPV39	42	12.3	12	8.6	10	10.1	8	17.8	12	20.3	.01
HPV45	41	12.0	15	10.8	11	11.1	3	6.7	12	20.3	.17
HPV51	44	12.9	14	10.1	10	10.1	4	8.9	16	27.1	.01
HPV52	41	12.0	10	7.2	18	18.2	6	13.3	7	11.9	.28
HPV56	37	10.8	12	8.6	8	8.1	7	15.6	10	16.9	.05
HPV58	46	13.5	14	10.1	14	14.1	6	13.3	12	20.3	.07
HPV59	36	10.5	9	6.5	13	13.1	8	17.8	6	10.2	.18
HPV68	26	7.6	8	5.8	7	7.1	5	11.1	6	10.2	.19
Possibly carcinogenic^c											
HPV26	4	1.2	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	3.4	.44
HPV53	66	19.3	23	16.5	22	22.2	10	22.2	11	18.6	.59
HPV66	35	10.2	8	5.8	5	5.1	8	17.8	14	23.7	<.01
HPV67	8	2.3	0	0.0	2	2.0	2	4.4	4	6.8	<.01
HPV70	54	15.8	21	15.1	12	12.1	8	17.8	13	22.0	.22
HPV73	32	9.4	6	4.3	10	10.1	8	17.8	8	13.6	.01
HPV82	9	2.6	2	1.4	2	2.0	1	2.2	4	6.8	.05



Table 1. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes, by Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) Grade

Variable	Overall (n = 342)		<AIN1 (n = 139)		AIN1 (n = 99)		AIN2 (n = 45)		AIN3 (n = 59)		p ^b
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Noncarcinogenic/unknown carcinogenicity ^d											
HPV6	68	19.9	7	5.0	34	34.3	10	22.2	17	28.8	<.01
HPV11	26	7.6	1	0.7	15	15.2	5	11.1	5	8.5	.03
HPV40	9	2.6	3	2.2	5	5.1	1	2.2	0	0.0	.42
HPV42	63	18.4	14	10.1	26	26.3	9	20.0	14	23.7	.02
HPV54	49	14.3	19	13.7	11	11.1	11	24.4	8	13.6	.53
HPV55	53	15.5	15	10.8	18	18.2	8	17.8	12	20.3	.07
HPV61	57	16.7	20	14.4	19	19.2	7	15.6	11	18.6	.51
HPV62	57	16.7	20	14.4	16	16.2	10	22.2	11	18.6	.30
HPV64	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	...
HPV69	12	3.5	3	2.2	1	1.0	1	2.2	7	11.9	<.01
HPV71	6	1.8	2	1.4	1	1.0	2	4.4	1	1.7	.56
HPV72	37	10.8	10	7.2	12	12.1	5	11.1	10	16.9	.05
HPV81	37	10.8	13	9.4	14	14.1	6	13.3	4	6.8	.80
HPV83	21	6.1	4	2.9	11	11.1	3	6.7	3	5.1	.47
HPV84	63	18.4	21	15.1	25	25.3	9	20.0	8	13.6	.96
HPV18	16	4.7	2	1.4	9	9.1	1	2.2	4	6.8	.03



Table 1. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes, by Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) Grade

Variable	Overall (n = 342)		<AIN1 (n = 139)		AIN1 (n = 99)		AIN2 (n = 45)		AIN3 (n = 59)		<i>p</i> ^b
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
HPV vaccine types ^a											
Bivalent	117	34.2	21	15.1	32	32.3	27	60.0	37	62.7	<.01
Quadrivalent	163	47.7	29	20.9	59	59.6	33	73.3	42	71.2	<.01
Nonavalent	245	71.6	69	49.6	81	81.8	42	93.3	53	89.8	<.01

See Methods for definitions of AIN grades.

Abbreviation: IARC, International Agency for Research on Cancer.

^aIARC group 1/group 2A carcinogens.

^bCalculated by the χ^2 test of trend in proportions across the <AIN1, AIN1, AIN2, and AIN3 categories.

^cIARC group 2B carcinogens.

^dIARC group 3 carcinogens HPV types not currently classified as carcinogenic.

^eFor comparison of bivalent (HPV16/18), quadrivalent (HPV16/18/6/11), and nonavalent (HPV16/18/6/11/31/33/45/52/58) vaccine types, only cases in which any of the component vaccine types were present were considered (ie, this was not an additive comparison of the individual component vaccine types as presented in the preceding rows).



Table 2. Attribution of Carcinogenic Human Papillomavirus (HPV) Types to 104 High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia (HGAIN) Cases

HPV Type	Any Type Infection ^a		Hierarchical Attribution ^b		Proportional Attribution ^c		Single Carcinogenic Type Infection ^d	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
HPV16	57	55	57	55	39.04	38	12	12
HPV31	23	22	13	13	8.86	9	2	2
HPV33	21	20	8	8	8.28	8	3	3
HPV39	20	19	6	6	5.87	6	1	1
HPV51	20	19	5	5	6.19	6	1	1
HPV18	18	17	2	2	4.53	4	0	0
HPV58	18	17	2	2	4.78	5	1	1
HPV56	17	16	0	0	3.97	4	0	0
HPV35	16	15	2	2	4.69	5	2	2
HPV45	15	14	1	1	3.54	3	1	1
HPV59	14	14	1	1	2.71	3	0	0
HPV52	13	13	2	2	4.69	5	2	2
HPV68	11	11	0	0	1.84	2	0	0
Overall	99	95	99	95	25	24

HGAIN comprised of a total of 45 cases of AIN2, and 59 cases of AIN3. See Methods for definitions of AIN grades.

^aFrequency of HPV types, with inclusion of all cases in which an HPV type is detected (maximum attribution).

^bThe most frequent type (according to its frequency in the respective disease category) is attributed to the case.

^cEach type is proportionally attributed to a case according to its frequency in the respective disease category.

^dFrequency of HPV types, with inclusion of cases with single carcinogenic infections, irrespective of additional noncarcinogenic type infections.



Resultados

Rango de fracción prevenible de HG-AIN con vacunas:

- Fracción atribuible (mínima y máxima) a HPV 16 y 18 (vacunas bivalente y cuatrivalente) en HG-AIN: 12- 61,5%.
- Fracción atribuible a HPV 16, 18, 31,33, 45, 52, 58 (vacunas nonavalente) en HG-AIN: 39- 89,4%.



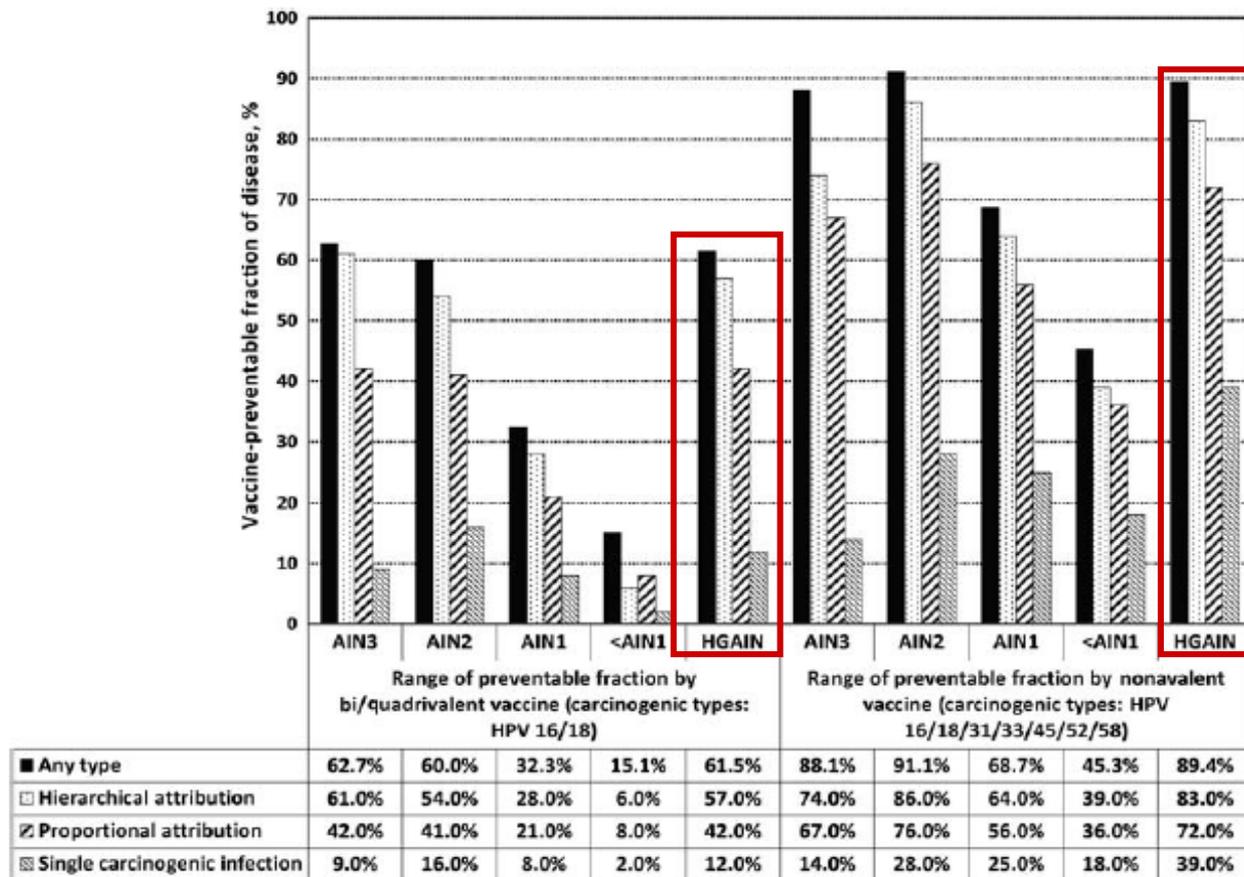


Figure 2. Bar graphs showing the range of human papillomavirus (HPV) vaccine-preventable fractions of various anal disease categories among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men. The proportions depicted include the maximum estimates (any type) and the minimum estimates (single carcinogenic infection), along with the hierarchical and proportional attribution model estimates. These ranges are separately depicted for the carcinogenic genotypes included in the currently licensed (bivalent and quadrivalent) and investigational (nonavalent) HPV prophylactic vaccines. See Methods for definitions of anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades. Abbreviation: HGAIN, high-grade AIN.



Discusión

- Gran diversidad de genotipos y alta prevalencia de infecciones múltiples complica la comprensión del rol y los riesgos para cada genotipo individual.
- No hay otros trabajos que estimen a través del conocimiento de los genotipos prevalentes la fracción de HG-AIN que podrían prevenirse con la vacunación.
- Hay superposición entre los genotipos de cáncer cervical y rectal pero sin concordancia completa.
- El rol patogénico de la infección múltiple debe ser establecido.



Discusión

- Gran prevalencia de infección por HPV y de lesiones precursoras de cáncer anal en esta población por lo que el desarrollo de estrategias de prevención es una prioridad.



¿Por qué este trabajo?

- Si bien presenta algunas limitaciones metodológicas:
- Muestra la relevancia del tema:
 - Alta frecuencia de infección por HPV.
 - Alta prevalencia de lesiones precursoras de cáncer anal.
 - Alta prevalencia de genotipo vacunal.
- Nuestro medio no está totalmente establecido el cribado de infección y lesiones anales ni la vacunación para esta población.



Uruguay

Tabla 1. Frecuencia de las pruebas de laboratorio

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico y el seguimiento	En la primera evaluación	Al iniciar o cambiar TARV	Al menos cada seis meses	Según se requiera (con síntomas)
Función renal (aclaramiento de creatinina ^a)	✓	✓	✓	✓
Serología sífilis ^f	✓	-	-	✓
Otras ITS ^f	✓	-	-	✓
Citología cervical en mujeres	✓	-	✓	✓
Citología anal en mujeres y hombres que practican sexo anal receptivo	✓	-	-	✓
HLAB* 5701 ^g	-	✓	-	-
Serología de VHB ^h	✓	✓	-	-
Serología de VHC ⁱ	✓	-	-	-
Serología de toxoplasmosis	✓	-	-	-
Serología de Chagas ^j	✓	-	-	-

Guías para diagnóstico, monitorización y tratamiento antirretroviral. MSP. Nov. 2011.



Uruguay

Prevalencia de distintos genotipos de HPV en lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino.

- Cáncer de cuello (n: 175): HPV 16,18,45.
 - Programas de cribado (n: 568): HPV 16, 68, 58.
 - Programas de cribado (n: 965): HPV 16, 31, 51,56, 99.
-
- Berois N, De Cremoux P, Mazal D et al. Prevalence and Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Invasive Carcinoma of the Uterine Cervix in Uruguay. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23: 527-532.
 - Ramas V, Mirazo S, Bonilla S et al. Human papillomavirus genotypes distribution in cervical samples from Uruguayan women. *J Med Virol.* 2013 May;85(5):845-51.
 - Berois N, Heard I, Fort Z et al. Prevalence of type-specific HPV infection in Uruguay. *J Med Virol.* 2014 Apr; 86 (4) :647-52.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy