

# AIN: un test per la diagnosi precoce

*E. R. Casolati*

*Azienda Ospedaliera - Polo Universitario L. Sacco  
 Milano*

La Colposcopia in Italia Anno XXII – N. 2 pagg. 22-24

## Introduzione

Due carcinomi HPV correlati più frequenti sono il carcinoma cervicale ed anale; entrambi si manifestano a livello dell'epitelio mucosale, anche se il carcinoma dell'ano può localizzarsi anche a livello dell'epitelio perianale cheratinizzato. Entrambi si localizzano a livello di una zona di transizione tra epitelio squamoso e colonnare, che per il carcinoma anale è collocata nel canale anale, ove l'epitelio colonnare rettale si congiunge con quello squamoso anale.

Sia ano che cervice sono molto sensibili all'azione dell'HPV che può causare un vasto range di anomalie che vanno dalla comparsa di condilomi, fino alle lesioni intraepiteliali di alto grado (CIN2-3 e AIN2-3) che sono i reali precursori del carcinoma invasivo.

Lo screening del cervicocarcinoma ha portato ad una significativa riduzione di incidenza del carcinoma della cervice, tramite l'individuazione ed il trattamento delle lesioni potenzialmente evolutive. A tutt'oggi non esistono programmi organizzati di screening per il carcinoma anale.

Il carcinoma anale è un tumore relativamente raro, con una incidenza annua di circa 1:100.000 nella popolazione generale.

Il carcinoma anale è sempre stato più frequente nelle donne rispetto agli uomini, verosimilmente per una posizione più esterna della giunzione retto-anale e quindi con una maggiore esposizione all'infezione da HPV. Attualmente l'incidenza è in aumento in entrambi i sessi, anche a causa di un cambiamento di abitudini sessuali, di una maggiore circolazione dei virus HPV nella popolazione, ma soprattutto per l'aumento di inciden-

za in alcuni sottogruppi, definiti quindi ad alto rischio e rappresentati dagli uomini omo e bisessuali HIV e non HIV infetti e in generale dai soggetti HIV infetti.

Nelle donne HIV infette l'incidenza del carcinoma dell'ano è di circa 7 volte maggiore rispetto alle non HIV infette.

Nei soggetti HIV infetti, l'introduzione della terapia HAART e quindi il miglioramento delle condizioni di salute e della sopravvivenza non ha prodotto un beneficio sull'incidenza del carcinoma anale e del HG-AIN, al contrario di quanto avvenuto per i carcinomi direttamente HIV correlati, a dimostrazione del fatto che la risposta immunitaria può condizionare la suscettibilità all'infezione da HPV, ma non ad impedire la progressione delle lesioni di alto grado una volta che questa si sia instaurata.

Per quanto riguarda la prevalenza dell'infezione da HPV, vari studi hanno messo in evidenza che la positività per HPV a livello anale può raggiungere il 79% nelle donne HIV infette e che risultati citologici anormali possono essere riscontrati nel 26 % di donne HIV infette contro l'8% delle donne HIV negative.

Nelle donne e negli uomini HIV infetti possono essere riscontrati a livello anale tutti i tipi di HPV ad alto rischio, con un alto tasso di infezioni multiple (fino ed oltre il 60%), ed una presenza consistente di coinfezioni da tipi a basso rischio.

Nelle donne non HIV infette sono invece prevalenti le infezioni da HPV 16 seguite a grande distanza da quelle da HPV 18,31,33.

Nelle donne HIV negative i fattori di rischio per la infezione da HPV e quindi per lo sviluppo di AIN e carcinoma sono in parte simili a quelli del cervicocarcinoma:

alto numero di partner sessuali, tabagismo, uso di corticosteroidi, ma sono importanti anche la presenza di condilomatosi anale o una anamnesi positiva per rapporti sessuali anali.

In caso di coinfezione da HPV a livello cervicale ed anale, la concordanza dei sierotipi non supera il 50%, suggerendo che molte infezioni sono la conseguenza di esposizioni separate piuttosto che il risultato di una diffusione dell'infezione da una sede all'altra.

## Destinatari dello screening dell'AIN

Poiché il carcinoma anale e quindi l'AIN sono particolarmente frequenti in tutti i soggetti HIV infetti e nei maschi omo-bisessuali HIV negativi, sembra opportuno limitare lo screening a tale categoria di pazienti.

Rimane invece oggetto di discussione se e quanto sia cost-effective ampliare lo screening anche alle donne non HIV infette, ma con un rischio aumentato, in particolare se affette da carcinoma o lesioni di alto grado cervicali e vulvari HPV correlate. Sebbene infatti gli studi siano limitati, è stato evidenziato come nelle donne con dimostrata lesione cervicale di alto grado la positività per HPV a livello anale possa raggiungere il 35%.

## Metodi di screening

In analogia con lo screening del cervicocarcinoma, la citologia anale è da considerare il metodo di screening primario per l'AIN: a differenza dello screening del cervicocarcinoma, il prelievo deve essere eseguito esclusivamente con citobrush, che deve raggiungere la giunzione squamocolumnare anorettale, penetrando per 1,5-2 cm nel canale anale. Il prelievo può essere strisciato su vetrino per la citologia tradizionale e quindi fissato, o disperso in fase liquida (LBC).

Le percentuali di adeguatezza del campione sono paragonabili a quelle della citologia cervicale.

Le modalità di colorazione, lettura e interpretazione sono analoghe a quelle della citologia cervicale.

## Limiti e peculiarità dello screening citologico

Come per la citologia cervicale, la sensibilità per individuare HG-AIN è del 50-80%, con un'alta interobserver variability. Ad eccezione dell'HSIL, che ha un elevato valore predittivo per la individuazione di HG-AIN, gradi inferiori di anomalie citologiche non possono escludere la presenza di lesioni di alto grado. Inoltre i risultati ASC sembrano avere un più elevato valore predittivo positivo a livello anale in una popolazione a rischio per lesioni di alto grado.

Si raccomanda quindi di inviare allo screening di II livello tutti i casi con citologia ASC o superiore.

## HPV Test

A differenza della cervice, in cui i test per HPV ad alto rischio hanno dimostrato di migliorare l'efficienza dello screening primario, in particolare nelle donne di età superiore ai 30 anni, essi hanno un limitato valore predittivo positivo nello screening dell'AIN, data la prevalenza molto elevata di infezione da HPV in questa categoria di pazienti.

## Screening di II livello

È rappresentato dalla esecuzione di anosopia ad alta risoluzione con eventuale biopsia mirata cui deve seguire il trattamento delle lesioni di alto grado istologicamente confermate.

L'anosopia ad alta risoluzione è analoga alla colposcopia: utilizza infatti lo stesso strumento e gli stessi reagenti (acido acetico al 3% e soluzione di lugol) per visualizzare le lesioni, che hanno lo stesso aspetto e caratteristiche di quelle cervicali, e quindi effettuare biopsie mirate.

## Conclusioni

Al momento attuale non esistono linee guida per lo screening del carcinoma anale.

Negli Stati Uniti, il New York State Public Health AIDS Institute ha incluso lo screening dell'AIN nelle linee guida per l'assistenza ai pazienti HIV infetti e vari centri negli Stati Uniti, Canada, Europa, ed Australia effettuano screening e trattamento delle lesioni HG-AIN a scopo preventivo.

Rimangono tuttora da definire gli intervalli di screening, i referenti per lo screening di II livello e le modalità di trattamento ottimali per le lesioni di alto grado.

Per quanto riguarda lo screening di II livello, è da stabilire se esso sia di competenza del colposcopista, che ha sicuramente gli strumenti e la competenza per riconoscere le lesioni, mentre dal punto di vista medico legale è dubbio se sia il corretto referente per la diagnostica invasiva e per l'eventuale trattamento.

In l'Italia non è peraltro noto quanti e quali siano gli specialisti coloproctologi che effettuano di routine l'anosopia ad alta risoluzione in caso di citologia anale anormale.

Nella specifica situazione italiana dovrebbero quindi essere definite:

- 1) opportunità della effettuazione dello screening per l'AIN in termini di costi -benefici, tramite la cono-

- scenza della incidenza, mortalità e trend del carcinoma anale squamoso;
- 2) individuazione della popolazione target dello screening: donne HIV infette, ed eventualmente donne non HIV infette ma “ad alto rischio”;
  - 3) definizione degli intervalli di screening: annuale, triennale;
  - 4) individuazione dei referenti per il II livello di screening-diagnosi-trattamento;
  - 5) formazione e controllo di qualità in anoscopia.

## Riferimenti bibliografici

1. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. “A population based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic.” *J. Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 40:451-455.
2. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM et al. “Human papilloma virus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer” *Cancer* 2004,101:270-80.
3. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S “Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis” *Int J Cancer* 2009, 124:1626-36.
4. Hernandez BY, MCDuffie K, Zhu X, Wilkens LR et al “ Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection” *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005,14:2550-6.
5. Joseph DA, Miller JW, Wu X, Chen VW et al “Understanding the burden of human papillomavirus associated anal cancers in the US” *Cancer* 2008,113(10 suppl):2892-900.
6. Lytwyn A, Slit IE, Raboud J, Chapman W et al. “Inter-observer agreement in the interpretation of anal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2005,103:1447-56.
7. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, et al” prevalence and risk factors fro anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)- positive and high-risk HIV-negative women “ *J Infect Dis* 2001,183:383-391.
8. Palefsky J. “Human papillomavirus and anal neoplasia” *Cur HIV/AIDS Rep* 2008,5:78-85.
9. Scott H, Khoury J, Moore BA, Weissman S. “ Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an Urban HIV Clinic “. *Sex Transm Dis* 2008, 35: 197-202.
10. Tramuja da Costa e Silva I, de Lima Ferreira LC, Santos Gimenez F, Goncalves Guimaraes RA et al. “ High resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in renal graft recipients” *Ann Surg Oncol* 2008, 15: 1470-75.