**Epidemiologia delle precancerosi anali e identificazione dei fattori di rischio evolutivi nelle pazienti ad aumentato rischio.**

**Durata: 12 mesi**

Il tumore del canale anale è responsabile di circa il 2% di tutte le neoplasie maligne, l'età media alla diagnosi è di 60-65 anni e la sua incidenza aumenta con l’età ed è predominante nel sesso femminile (1). L’istotipo più frequente è rappresentato per oltre l’80% dei casi dal carcinoma squamocellulare (SCC), con un’incidenza stimata in Italia di circa 300 nuovi casi/anno in costante aumento, ed una sopravvivenza media a 5 anni del 66%.

Il principale agente causale del carcinoma anale è il Papillomavirus umano (HPV), che è associato all’88% delle forme invasive (2). Gli HPV sono virus a DNA piccoli, incapsulati e a doppia elica che infettano gli epiteli basali mucosi e cutanei. L'HPV è virtualmente endemico in molti paesi, con un rischio lifetime di contrarre l’infezione superiore all'80%. Degli oltre 200 tipi conosciuti di HPV, circa 15 sottotipi sono considerati "ad alto rischio", ovvero a potenziale oncogeno. In particolare, tra il l 90% e il 95% dei casi di carcinoma a cellule squamose anale sono associati ai genotipi ad alto rischio HPV16 e HPV18 (3).

Gli uomini HIV positivi MSM (*men who have sex with men*) costituiscono la categoria più a rischio sia di HPV (90%) che di neoplasia anale (75-135/100000 (4). Altri fattori di rischio sono costituiti da storia di pregresse neoplasie HPV-relate vulvari o cervicali, pregresse o attuali neoplasie intraepiteliali ad alto grado cervicali o vulvari, terapie immunosoppressive, condilomi acuminati, rapporti anali ricettivi ed il fumo di sigaretta.

Le lesioni pre-cancerose del carcinoma squamocellulare vengono denominate secondo diverse classificazioni. L’Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) suggerisce di adottare la classificazione LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) che stratifica le lesioni intraepiteliali squamose (*squamous intraepithelial lesion*, SIL) in basso grado (*Low-grade SIL*), e alto grado (*High-grade SIL*).

Lo screening si basa sulla rilevazione e sul trattamento delle lesioni precancerose. Il trattamento, basato su una combinazione di chemioterapia e radioterapia simultanee, consente un tasso di risposta completo dell'80% (5).

Attualmente esistono linee guida per lo screening per gli individui ad alto rischio, come ad esempio, la popolazione sieropositiva, gli MSM e destinatari di trapianto immunosoppressi, ma non esistono linee guida per questi pazienti al di fuori di questa designazione. Per lo screening, i pazienti devono sottoporsi a un esame citologico anale annuale mediante brushing anale (precedentemente noto come test di Papanicolaou anale), una indagine molecolare mediante l’HR-HPV (high risk-HPV) DNA test e un'anoscopia ad alta risoluzione (HRA) con campionamento bioptico ed eventuali ablazioni mirate (6)(7)(8). Nelle popolazioni ad alto rischio, lo screening e / o la sorveglianza dovrebbero continuare ogni anno anche in assenza di malattia e attualmente non ci sono linee guida esistenti per la popolazione generale (9).

L’esame citologico ha una accuratezza diagnosticata subottimale, variabile in funzione della popolazione studiata (sensibilità 80% e specificità 40% negli MSM; sensibilità <60% e specificità 80% nelle donne). D’altra parte, anche il test per HR-HPV DNA da solo come screening per il cancro anale, sembra avere beneficio limitato. Infatti, la presenza di HPV ad alto rischio oncogeno (HR-HPV) ha una sensibilità molto alta, ma bassa specificità per AIN di alto grado, a causa della elevata prevalenza di HR HPV in soggetti con fattori di rischio, anche in assenza di lesioni. Pertanto, il miglior algoritmo di screening prevede l’esecuzione in contemporanea (*co-testing*) della citologia anale e del test per la ricerca degli HR-HPV con la tipizzazione dei genotipi più frequentemente associati al carcinoma anale (primo tra tutti HPV16) (10).

Circa il 20% -33% dei pazienti con SCC anale è asintomatico o presenta sintomi aspecifici al momento della diagnosi (11). Il sintomo più comune è il sanguinamento (45%), seguito da dolore anale e palpazione o fastidio da una massa anale (12). Altri sintomi possono includere prurito anale, costipazione o diarrea, incontinenza e ragadi. La natura aspecifica della sua presentazione, che spesso porta a ritardi nella diagnosi, rende conto della necessità di individuare validi strumenti di screening per una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo.

**Bibliografia**

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973-2015), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2018, based on the November 2017 submission. Anal Cancer, (1973-2009).
2. Yao J, Zhang X, Zhou H, et al. Human papillomavirus related anal squamous cell carcinoma survival: a systematic review and meta-analysis. Transl Cancer Res. 2017; 6:463–473.
3. Nelson VM, Benson AB 3rd. Epidemiology of anal canal cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2017; 26:9-15.
4. Hleyhel M, Bouvier AM, Belot A, et al. Risk of non-AIDS-defining cancers among HIV-1-infected individuals in France between 1997 and 2009: results from a French cohort. AIDS. 2014; 28:2109–2118.
5. Baba-Hamed N, Portal A. Carcinomes du canal anal [Canal anal carcinoma]. Rev Prat. 2019 Mar;69(3):311-317.
6. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, et al. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. Dis Colon Rectum. 2011; 54:1284-1292.
7. Marks DK, Goldstone SE. 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. 2012; 59:259-265.
8. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997; 14:415–422.
9. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, et al. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Dis Colon Rectum. 2009; 52:239-247.
10. Eng C, Messick C, Glynne-Jones R. The Management and Prevention of Anal Squamous Cell Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019 Jan; 39:216-225.
11. Osborne MC, Maykel J, Johnson EK, Steele SR. Anal squamous cell carcinoma: an evolution in disease and management. World J Gastroenterol. 2014; 20:13052–13059.
12. Tanum G, Tveit K, Karlsen KO. Diagnosis of anal carcinoma–doctor’s finger still the best? Oncology. 1991;48:383–386

**PIANO DI ATTTIVITA’**

**Obiettivi dello studio**

1. Valutazione della prevalenza e dell’incidenza di lesioni pre-cancerose anali in una coorte di pazienti ad aumentato rischio (storia di pregresse neoplasie HPV-relate vulvari o cervicali, pregresse o attuali neoplasie intraepiteliali ad alto grado cervicali o vulvari, donne con lesioni muco-cutanee ano-genitali clinicamente e/o dermoscopicamente sospettte, donne HIV positive con anamnesi positiva per patologia HPV-relata).
2. Identificazione dei fattori predittivi di evoluzione delle pre-cancerosi anali.
3. Proposta di un modello predittivo di rischio evolutivo e di intervalli di sorveglianza stratificati per il rischio evolutivo.

**Materiali e metodi**

Le attività si svolgeranno presso l’ambulatorio MTS (Malattie a Trasmissione Sessuale) della U.O. Dermatologia del Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, dove verranno effettuate tutte le visite dei pazienti.

I pazienti possono accedere a tale ambulatorio tramite accesso diretto.

I criteri di inclusione saranno i seguenti: pazienti di sesso femminile, di età compresa tra i 18 e i 25 anni, presenza di lesioni muco-cutanee clinicamente e demoscopicamente suggestive per precancerosi o neoplasia, presenza di lesioni ano-genitali HPV-relate in corso di documentata positività per HIV, storia di pregresse neoplasie intraepiteliali HPV-relate vulvari o cervicali.

Durante la visita si procederà alla raccolta dei dati anamnestici personali (età, storia familiare, abitudine tabagica, assunzione di alcol, numero di partner sessuali, regolarità dell’alvo, dieta ricca di grassi saturi), patologici (anamnesi personale positiva per MTS, immunodepressione indotta farmacologicamente dopo trapianto di organo, anamnesi personale positiva per malattie infiammatorie croniche intestinali, pregressi interventi chirurgici), farmacologici (farmaci assunti attualmente dal paziente e da quanto tempo, eventuali terapie effettuate per il trattamento delle lesioni HPV-relate).

Tali informazioni verranno registrate in cartelle cartacee e verrà creato un relativo archivio anonimo. Verrà effettuato un attento esame clinico e dermoscopico. Successivamente, verrà raccolto materiale mediante brushing anale per la valutazione citologica (PAP-test) e molecolare (high risk-HPV DNA test). In caso di negatività ad entrambi i test, verrà concordato un controllo evolutivo a sei mesi. In caso di presenza di alterazioni citologiche al PAP-test o di identificazione di genotipi oncogeni 16-18 al test molecolare, la paziente viene invitata ad eseguire una rettoscopia con strumenti ad alta risoluzione, con magnificazione confocale e studio mediante cromoendoscopia virtuale (*narrow banding imaging*, NBI). In questo modo sarà possibile non solo procedere al campionamento bioptico ma anche al trattamento.

**Risultati attesi**

La raccolta delle informazioni e la diagnosi clinico-istologica permetterà di valutarne la correlazione con i dati epidemiologici e i fattori di rischio noti, e di identificare i fattori predittivi di evoluzione delle lesioni pre-cancerose anali. Con i dati raccolti si procederà infine a ipotizzare una proposta di un modello predittivo di rischio evolutivo e di intervalli di sorveglianza stratificati per rischio evolutivo.