



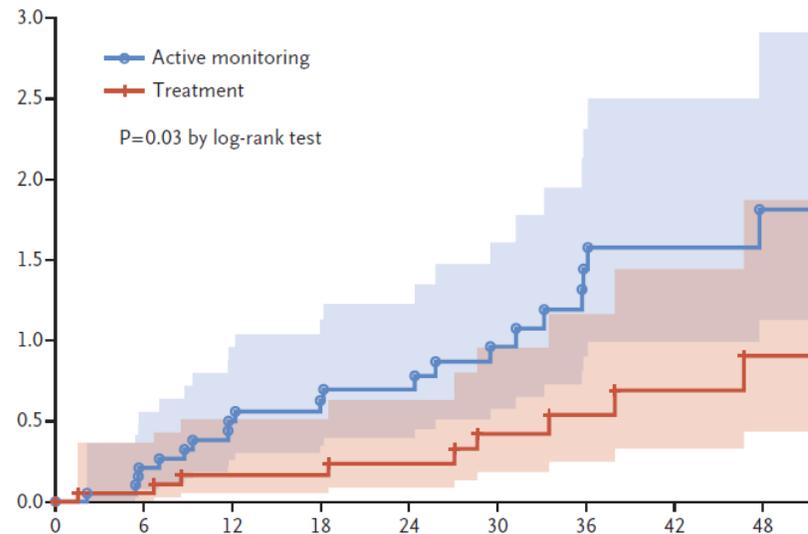
How to treat: ablative vs topical treatment

Joaquín Burgos

20 de Octubre 2022

Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer

J.M. Palefsky, J.Y. Lee, N. Jay, S.E. Goldstone, T.M. Darragh, H.A. Dunlevy,



91% de los tratamientos fueron ablativos y solo un **5%** fueron tratamientos tópicos



TTO ABLATIVOS

VENTAJAS

Evidencia de eficacia

Experiencia de uso

Tratamientos mas cortos.

Efectos adversos “mas breves”.

Mayor eficacia

VS

TTO TOPICO

INCONVENIENTES

Menor evidencia

Menor experiencia.

Tratamientos mas duraderos

Efectos adversos mas prolongados

¿Menor eficacia?



TTO ABLATIVOS

INCONVENIENTES

Requiere aplicación por clínicos entrenados y salas y material medico específico

Trata solo la lesión, no la infección por VPH.

¿Mayor recurrencias?

Mala tolerancia en lesiones externas y lesiones multifocales.

¿Impacto negativo en la salud sexual?

VS

TTO TOPICO

VENTAJAS

Autoaplicable y generalizable, sin requerimientos específicos

Trata la lesión, pero también la infección

¿Menor recurrencias?.

Útil en lesiones externas e internas multifocales.

¿Mejor satisfacción por el paciente?

The other side of screening: predictors of treatment and follow-up for anal precancers in a large health system

AIDS. 2021; 35(13): 2157–2162

- **42%** pacientes diagnosticados de HSIL NO fueron a realizar la electrocoagulación
- **75%** pacientes tratados de HSIL por electrocoagulación, NO volvieron a las visitas de seguimiento.

TRATAMIENTOS TÓPICOS HSIL

- **TRATAMIENTOS AUTOAPLICABLES:**
 - 5-Fluoracilo
 - Imiquimod
 - Cidofovir
 - Sinecatequinas
- **TRATAMIENTOS NO AUTOAPLICABLES:**
 - Acido Tricloroacético

TRATAMIENTOS TÓPICOS HSIL

- **TRATAMIENTOS AUTOAPLICABLES:**
 - 5-Fluoracilo
 - Imiquimod
 - Cidofovir
 - Sinecatequinas
- **TRATAMIENTOS NO AUTOAPLICABLES:**
 - Acido Tricloroacético

5-FLUORACILO

- Fármaco antineoplásico
- Uso extendido en tratamiento de condilomas y HSIL anal
- Autoaplicable: 1 aplic/día, 3 días/sem, 4-16 sem.
- Medicación extranjera: Efudix[®] 5% crema

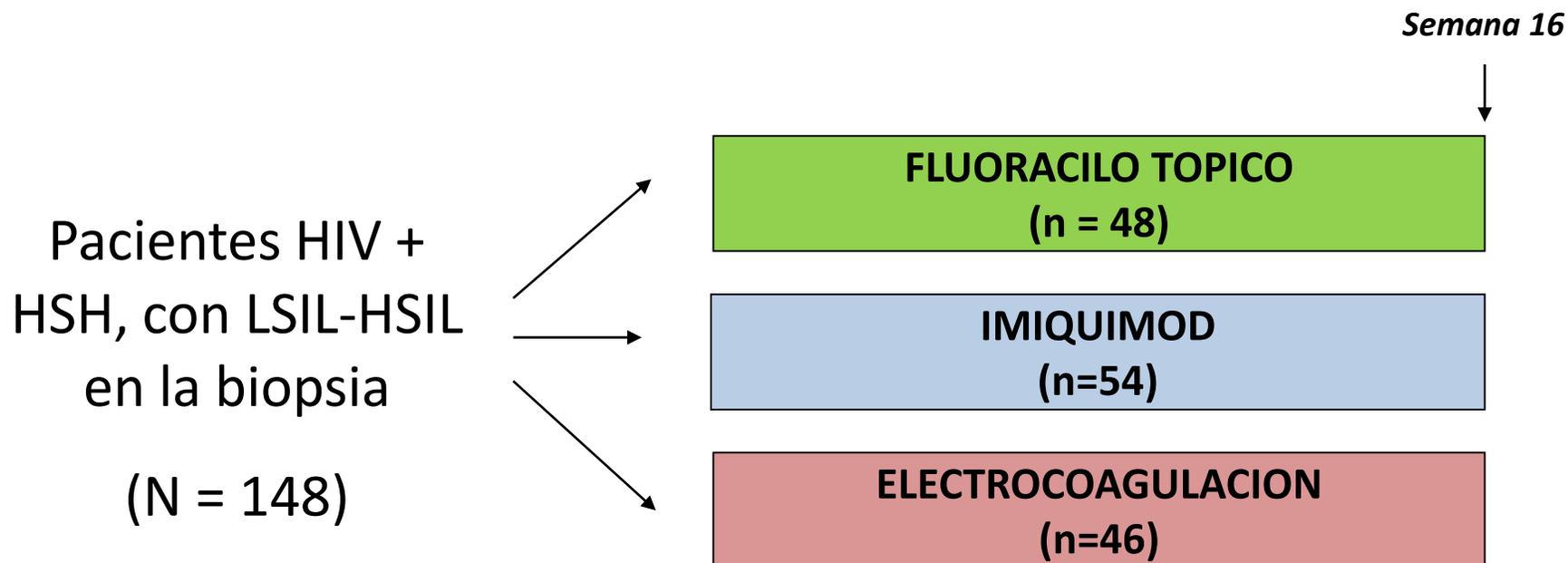


IMIQUIMOD

- Agente inmunomodulador
- Aprobado para tratamiento de condilomas y uso extendido en el tto del HSIL
- Autoaplicable: 5% (3 veces/semanas, máximo de 16 semanas) y 3.75% (1 vez/día, 8 sem).
- Medicamento comercializado: Imunocare[®] 38 e (SNS).



Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial



OBJETIVO 1º: Resolución del L/HSIL a las 4 semanas tras acabar tratamiento.

OBJETIVO 2º: Recurrencias a las 24, 48 y 72 semanas de seguimiento.

IMIQUIMOD vs FLUORACILO vs ECG

IMIQUIMOD: Aplicación de 3 veces semana, durante 16 semanas.

FLUORACILO: Aplicación de 2 veces semana, durante 16 semanas

ELECTROCAGULACIÓN: Una ECG cada 4 semanas, con un máximo de 5.

	Imiquimod (n=54)	Fluorouracil (n=48)	Electrocautery (n=46)
Age (years)	45 (41-51)	47 (40-54)	47 (42-55)
Time since HIV diagnosis (years)	7 (3-10)	9 (4-15)	10 (5-16)
Using cART*	44/54 (81%)	41/48 (85%)	41/45 (91%)
Undetectable plasma HIV-RNA*	41/54 (76%)	39/48 (81%)	38/45 (84%)
Current CD4 cell count (cells per μ L)	535 (395-695)	560 (410-755)	590 (410-785)
Nadir CD4 cell count (cells per μ L)	222 (110-300)	175 (100-280)	190 (110-270)
Current smoker*	20/49 (41%)	16/46 (35%)	16/44 (36%)
High-grade AIN	31/54 (57%)	29/48 (60%)	25/46 (54%)
Peri-anal AIN	11/54 (20%)	7/48 (15%)	7/46 (15%)
Intra-anal AIN	50/54 (93%)	47/48 (98%)	43/46 (93%)
Multifocal AIN	32/54 (59%)	23/48 (48%)	21/46 (46%)

Data are median (IQR) or n/N (%). cART=combination antiretroviral therapy. AIN=anal intraepithelial neoplasia. *Some data were missing because of incomplete patient records.

Table 1: Characteristics of participants

IMIQUIMOD vs FLUORACILO vs ECG

- RESULTADOS

	Imiquimod				Fluorouracil				Electrocautery			
	mITT (n=54)	PP (n=45)	PP high-grade AIN (n=24)	PP low-grade AIN (n=21)	mITT (n=48)	PP (n=43)	PP high-grade AIN (n=28)	PP low-grade AIN (n=15)	mITT (n=46)	PP (n=36)	PP high-grade AIN (n=19)	PP low-grade AIN (n=17)
Complete response												
Number of participants	13	13	5	8	8	8	6	2	18	18	10	8
% (95% CI)	24% (15-37)*	29% (18-43)†	21% (9-41)	38% (21-59)	17% (8-30)*	19% (9-33)†	21% (10-40)	13% (2-39)	39% (26-54)*	50% (34-66)†	53% (32-73)	47% (26-69)
Partial response												
Number of participants	6	6	6	NA	6	6	6	NA	3	3	3	NA
% (95% CI)	11% (5-23)	13% (5-27)	25% (12-45)	NA	13% (5-25)	14% (6-29)	21% (10-40)	NA	7% (2-18)	8% (3-19)	16% (5-38)	NA
No response												
Number of participants	26	13	13	13	29	16	13	13	15	6	6	9
% (95% CI)	48% (35-61)	58% (43-71)	54% (35-72)	62% (41-79)	60% (46-73)	67% (52-80)	57% (39-74)	87% (61-98)	33% (21-47)	42% (27-58)	32% (15-54)	53% (31-74)
Excluded												
Number of participants	9	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA
% (95% CI)	17% (9-29)	NA	NA	NA	10% (4-23)	NA	NA	NA	22% (12-36)	NA	NA	NA

P = 0.01

42% 33% 58%

mITT=modified intention to treat. PP=per protocol. AIN=anal intraepithelial neoplasia. NA=not applicable (in case of low-grade AIN partial response is not an option). *Difference between the three groups in complete response rate was significant in the mITT analysis (p=0.027). †Difference between the three groups in complete response rate was significant in the PP analysis (p=0.010).

Table 2: Response rates 4 weeks after the end of treatment

IMIQUIMOD vs FLUORACILO vs ECG

- **RESULTADOS en lesiones externas:** Eficacia en ITT del:
 - 91% (95% CI, 60-100), 10/11 en Imiquimod
 - 57% (95% CI, 25-84), 4/7 en 5-Fluoracilo
 - 43% (95% CI, 16-75), 3/7 en ECG
- **RECURRENCIA**

	All patients	Imiquimod	Flurouracil	Electrocautery
24 weeks	22% (11/50)	19% (3/16)	38% (5/13)	14% (3/21)
48 weeks	46% (22/48)	47% (7/15)	50% (6/12)	43% (9/21)
72 weeks	67% (30/45)	71% (10/14)	58% (7/12)	68% (13/19)

Data are % (n/N). Cumulative recurrence rates at weeks 24, 48, and 72 after treatment. Of the 54 patients initially responding to treatment, 50 patients returned for a follow up high resolution anoscopy 24 weeks after treatment. An additional two and three patients were lost to follow up at the 48-week and 72-week visits.

Table 3: Cumulative recurrence rates

IMIQUIMOD vs FLUORACILO vs ECG

- EFFECTOS ADVERSOS**

	Imiquimod (n=53)		Fluorouracil (n=48)		Electrocautery (n=45)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Any side-effect, highest grade	25 (47%)	23 (43%)	31 (65%)	13 (27%)	34 (76%)	8 (18%)
Pain	20 (38%)	17 (32%)	25 (52%)	7 (15%)	19 (42%)	8 (18%)
Itching	8 (15%)	2 (4%)	5 (10%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)
Bleeding	16 (30%)	0 (0%)	19 (40%)	0 (0%)	31 (69%)	0 (0%)
Slimy stool	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (7%)	0 (0%)
Urge	2 (4%)	1 (2%)	22 (46%)	4 (8%)	5 (11%)	1 (2%)
Incontinence	2 (4%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Diarrhoea	2 (4%)	1 (2%)	3 (6%)	2 (4%)	3 (7%)	0 (0%)
Flatulence	1 (2%)	0 (0%)	5 (10%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Influenza-like symptoms	6 (11%)	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Fatigue	6 (11%)	1 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)

Data are number (%). Severity of side-effects that occurred in at least 5% of participants in one treatment group. Difference between the three treatment groups in side-effects of grades 3-4 was p=0.019 (χ^2 test). Two patients (one in the imiquimod group and one in the electrocautery group) were not available for evaluation of side-effects.

Table 6: Side-effects

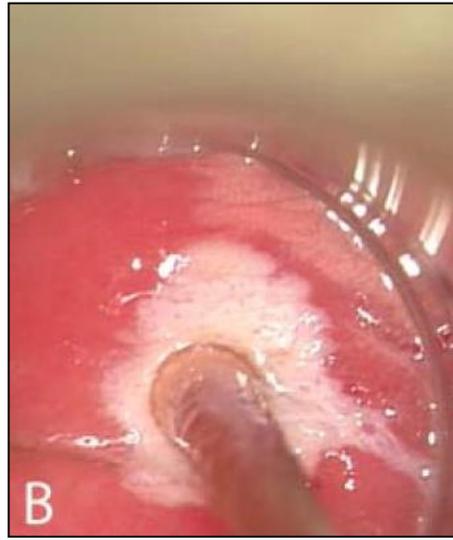
- Los efectos 2º de ECG tuvieron una duración de \approx 2 días, mientras que el Imiquimod y 5-FU originan efectos 2º durante 5-7 días.

TRATAMIENTOS TÓPICOS DISPLASIA ANAL

- **TRATAMIENTOS AUTOAPLICABLES:**
 - 5-Fluoracilo
 - Imiquimod
 - Sinecatequinas
 - Cidofovir
- **TRATAMIENTOS NO AUTOAPLICABLES:**
 - Acido Tricloroacético

ACIDO TRICLOROACETICO (TCA)

- Agente caustico y corrosivo (quemadura química)
- Aprobado para el tratamiento para **condilomas extra e intranales**, con uso extendido en el tratamiento del HSIL.
- Requiere aplicación por el médico, pero sin anestesia
- Muy bajo coste



Topical Application of Trichloroacetic Acid Is Efficacious for the Treatment of Internal Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive Men

- Estudio retrospectivo, N=72 varones VIH + con 98 lesiones de HSIL anal (confirmado por biopsia)

EFICACIA (evaluada por HRA, sin biopsia)		
Respuesta con 1 aplic TCA	Respuesta con 2 aplic TCA	Respuesta global
48/98 (48%)	27/98 (27%)	77/98 (78.6%)

- La tasa de recurrencia fue del 44% a los 6 meses y **81%** a los **12 meses**
- Efectos secundarios (locales) en porcentaje muy bajo de pacientes

SINECATEQUINAS

- Extracto de hojas del Té verde (agente antitumoral y antiviral)
- Aprobado para tratamiento de **condilomas anales externos**, NO utilizado en lesiones intranales ni HSIL.
- Autoaplicable: 3 veces/día durante 16 semanas.
- Comercializado, con coste moderado-alto: Veregen[®] 15%, 60 € (SNS)



CIDOFOVIR

- Fármaco antiviral
- **NO aprobado** para tratamiento para condilomas anales. Uso poco extendido para tratamiento HSIL
- Autoaplicable. 1 vez/día, 3 días semanas, durante 8 semanas
- No comercializado, preparado por farmacias hospitalarias. Coste elevado



Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients.

Sendagorta E, Feltes R, Perez-Molina A.

- Estudio prospectivo, N= 15 pacientes HIV + HSH, con HSIL anal, auto-aplicación de cidofovir (3 veces/semana, 4 semanas)

EFICACIA a las 12 sem		
Respuesta completa	Respuesta parcial	Persistencia
10/15 (66.6%)	1/15 (7%)	4/15 (26.6%)

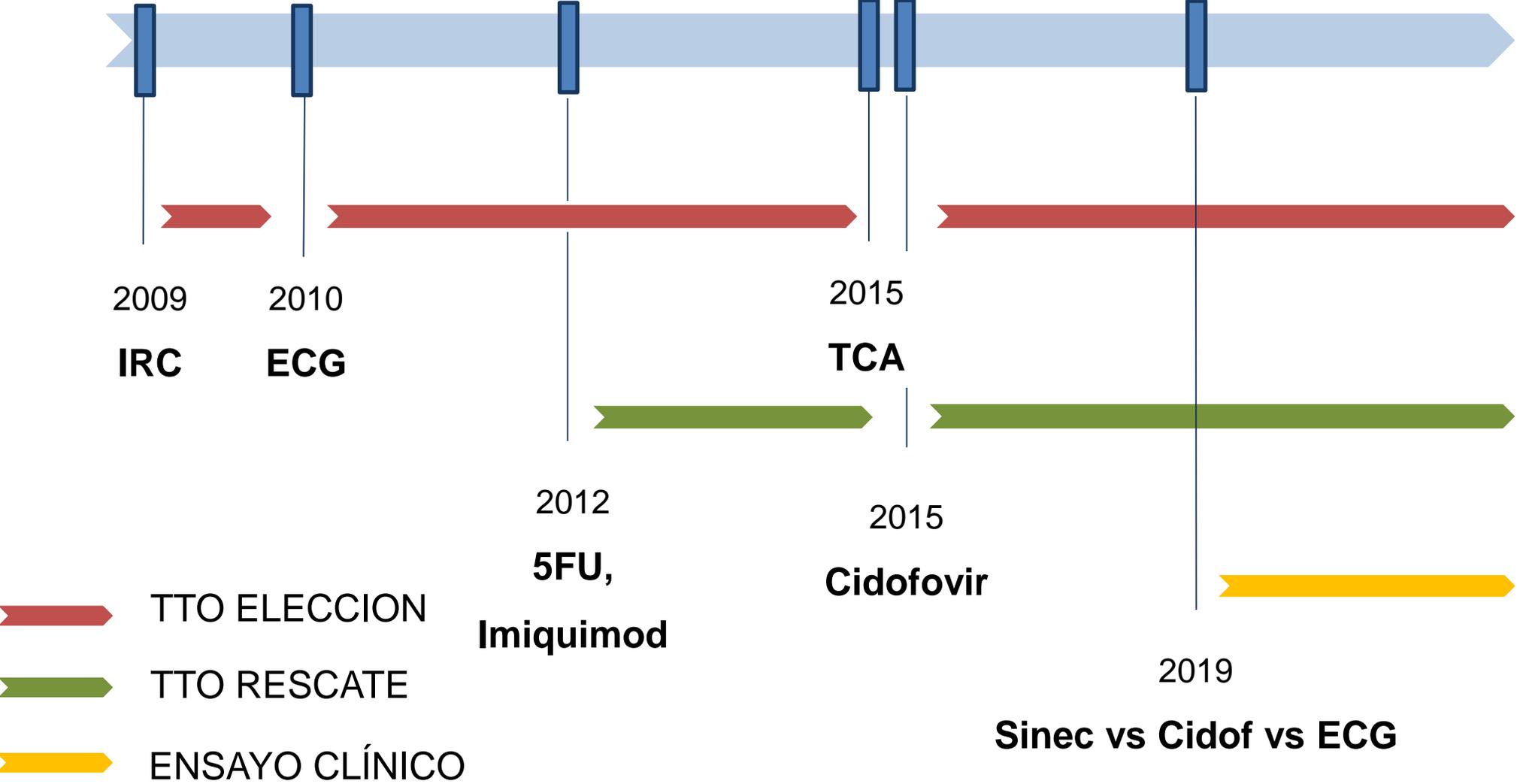
- La mediana de VPH descendió de 5.2 a 2.7 tras el tratamiento.
- La tasa de efectos secundarios fue del **80%**, sin requerir discontinuación del tratamiento.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL HSIL anal

Nuestra experiencia



TTO DISPLASIA ANAL: Nuestra experiencia



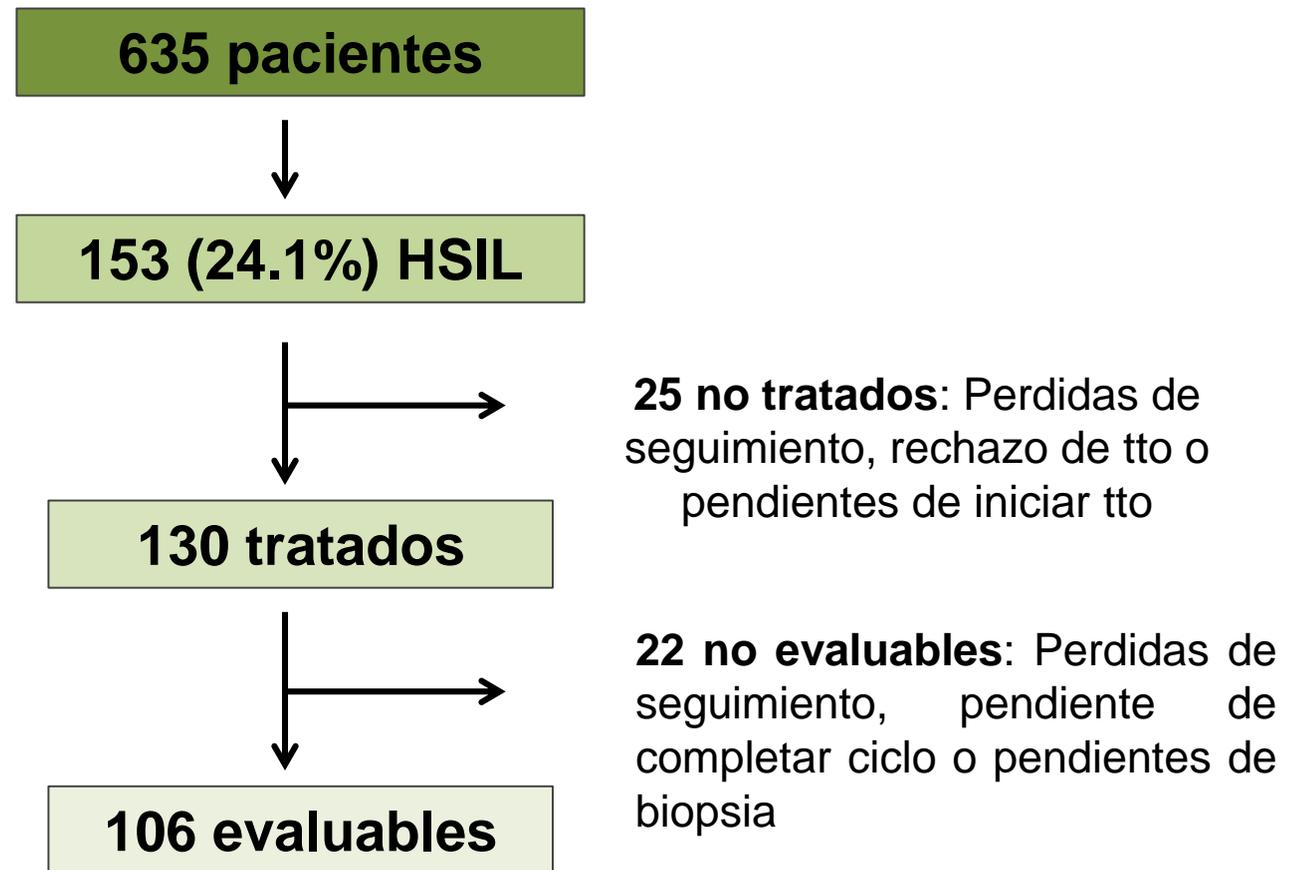
The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men*

- **TRATAMIENTO:**

Electrocoagulación, en ciclos de una aplicación cada 6-8 semanas con una media de 3.

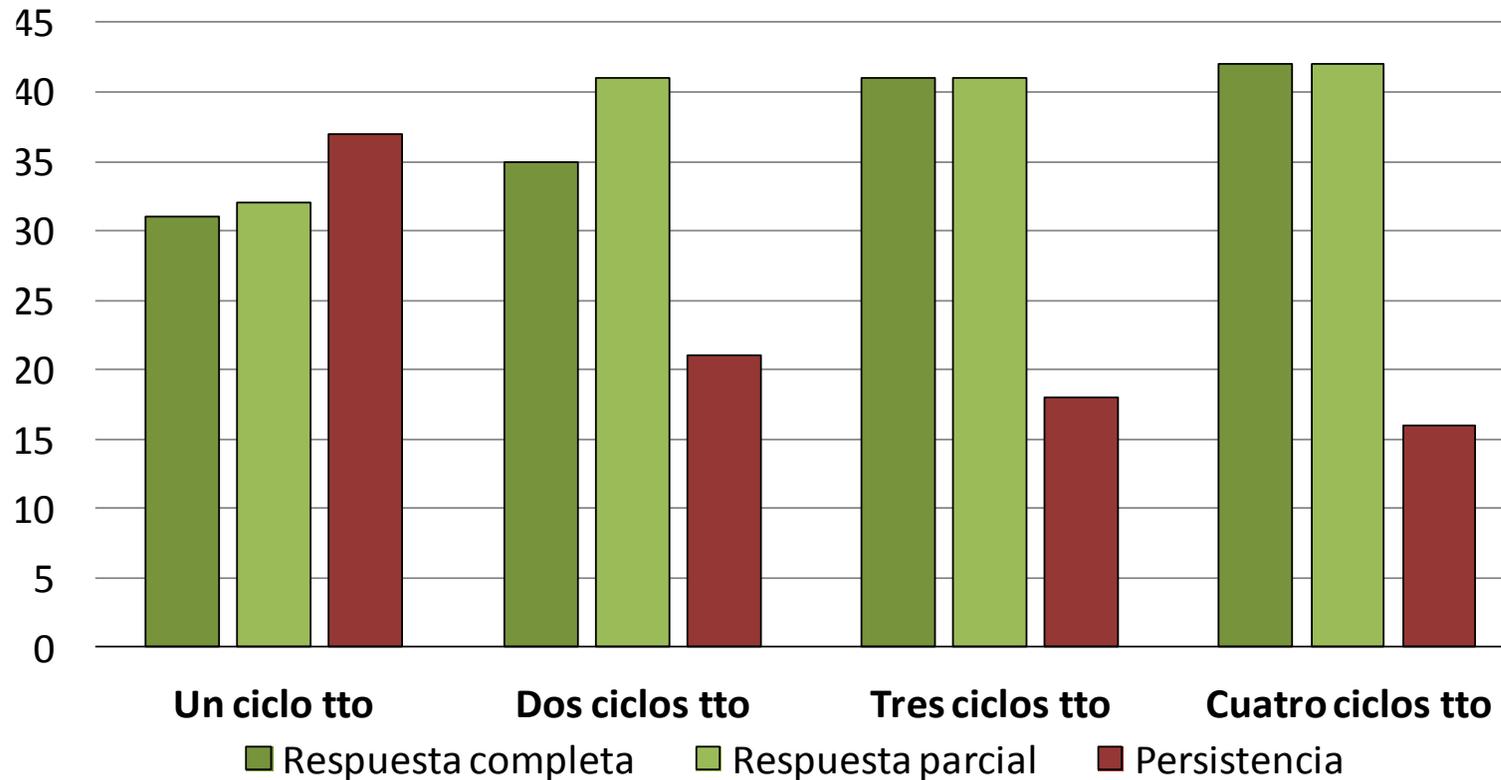
- **EVALUACION RESPUESTA:**

A las 8 semanas de finalizar ciclo, biopsia pos-tto para evaluar respuesta.



EFICACIA y TOLERANCIA ECG: Nuestra experiencia

Eficacia del tratamiento



Tolerancia: 42.2% padecieron dolor leve, 15.7% sangrado anal, 2.5% infección local.

Risk factors of high-grade anal intraepithelial neoplasia recurrence in HIV-infected MSM

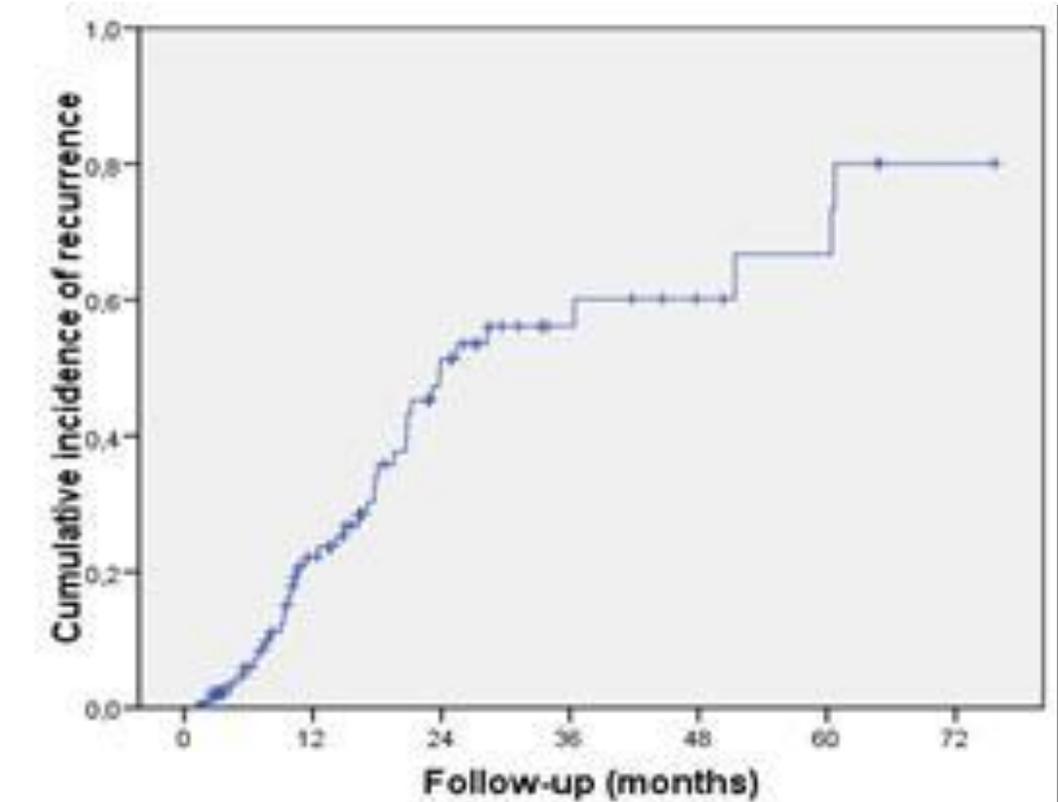
100 pacientes
tratados con éxito



39 (39%) recidiva
HSIL

Seguimiento medio: 17.6 meses

Probabilidad de recurrencia: 23.5%
al año, y 53.5% a los dos años



Ningún paciente evolucionó a cáncer anal invasor

Effectiveness of Trichloroacetic Acid vs. Electrocautery Ablation for the Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Patients

- Estudios retrospectivo comparativo de pacientes con HSIL intranal tratados con ECA (N=182) vs TCA (N=52)
- Tratamiento en ciclos de 2-4 sesiones, con biopsia post-tto

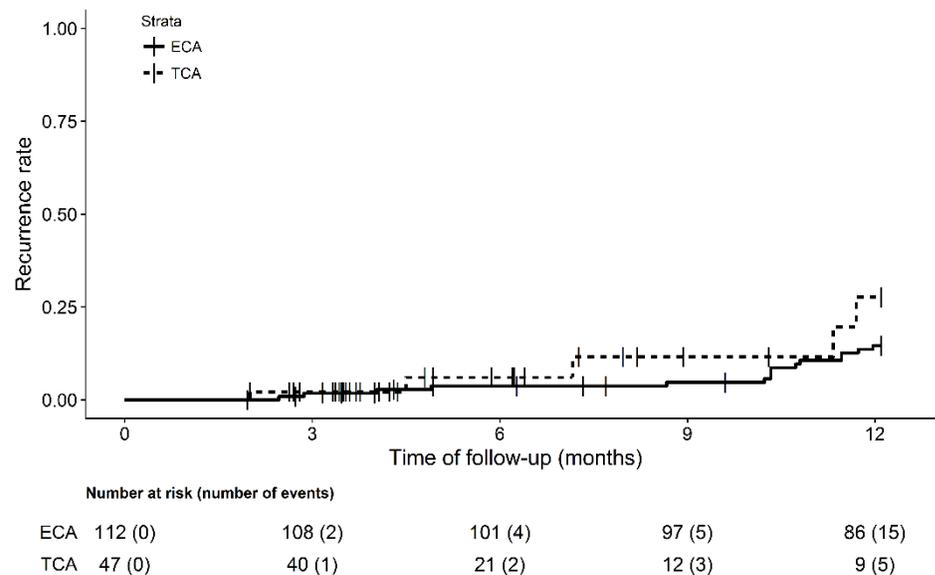
TABLE 2. Efficacy of TCA vs. ECA Treatment for HSIL

	Original Cohort % (95% CI)				Propensity-Score-Matching Cohort % (95% CI)			
	Global (n = 238)	HSIL Treated With ECA (n = 182)	HSIL Treated With TCA (n = 56)	P	Global (n = 141)	HSIL Treated With ECA (n = 94)	HSIL Treated With TCA (n = 47)	P
Complete response	39.9 (33.2 to 47.0)	33.5 (25.8 to 41.6)	60.7 (50.0 to 74.8)	<0.001	43.3 (34.8 to 52.4)	34.0 (23.4 to 45.0)	61.7 (48.9 to 75.9)	0.004
Partial response	26.9 (20.2 to 34.0)	28.0 (20.3 to 36.0)	23.2 (12.5 to 37.3)		29.8 (21.3 to 38.9)	31.9 (21.3 to 42.9)	25.5 (12.8 to 39.7)	
Persistence	33.2 (26.5 to 40.3)	38.5 (30.8 to 46.5)	16.1 (5.4 to 30.2)		27.0 (18.4 to 36.1)	34.0 (23.4 to 45.0)	12.8 (0.0 to 26.9)	
Overall response	66.8 (60.4 to 72.8)	61.5 (54.1 to 68.6)	83.9 (71.7 to 92.4)	0.003	73.0 (64.9 to 80.2)	66.0 (55.5 to 75.4)	87.2 (74.3 to 95.2)	0.013
Persistence	33.2 (27.2 to 39.6)	38.4 (31.4 to 45.9)	16.1 (7.6 to 28.3)		27.0 (19.8 to 35.1)	34.0 (24.6 to 44.5)	12.8 (4.8 to 25.7)	

Side effects of Trichloroacetic acid vs Electrocautery treatment for HSIL

	<i>Global</i> (n=238)	<i>HSIL treated with ECA</i> (n=182)	<i>HSIL treated with TCA</i> (n=56)	<i>P value</i>
<i>Discomfort</i>	87.7 (82.8-91.6)	89.4 (84.0-93.5)	81.8 (69.1-90.9)	0.204
<i>Pain</i>	28.5 (22.8-34.7)	30.6 (23.9-37.8)	21.8 (11.8-35.0)	0.277
<i>Bleeding</i>	17.4 (12.8-22.9)	21.1 (15.4-27.8)	5.5 (1.1-15.1)	0.013
<i>Itching</i>	5.1 (2.7-8.7)	2.2 (0.6-5.6)	14.5 (6.5-26.7)	0.001

Recurrence of HSIL after Trichloroacetic acid or Electrocautery treatment



Ensayo clínico para valorar eficacia y seguridad de la electrocoagulación vs cidofovir vs sinecatequinas en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal

Estudio TreatAIN

Resultados preliminares

Joaquin Burgos Cibrián, Jorge Garcia, Adrià Curran, David Company, Stefania Landolfi, Jordi Navarro, Paula Suanzes, Vicente Descalzo, Patricia Álvarez, Vicenç Falcó

Hospital universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

EudraCT number: 2018-001730-18



Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)

Una manera de hacer Europa

Proyecto código PI16/00736



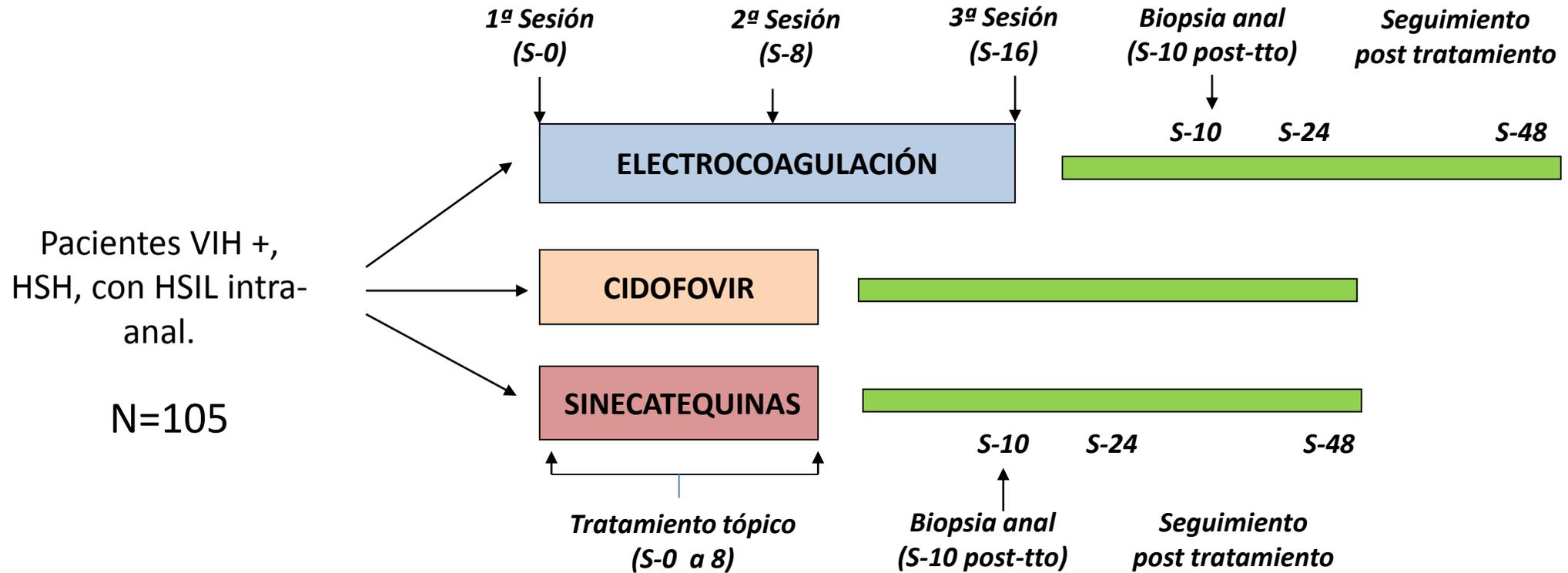
XII Congreso Nacional de GESIDA
XIV REUNIÓN DOCENTE DE LA RED DE INVESTIGACIÓN EN SIDA
Málaga 29 noviembre - 2 diciembre 2021



Estudio TREATAIN

DISEÑO

- Ensayo clínico fase III, aleatorizado, unicéntrico, piloto, abierto.



- Criterios de inclusión: ≥ 18 a, HSH con infección VIH, **HSIL intra-anal** confirmado histológicamente en los últimos 6 meses.
- Criterios de exclusión: Haber recibido tratamiento del HSIL en los últimos 6 meses.

OBJETIVO PRINCIPAL

- Proporción de pacientes con regresión completa o parcial del HSIL a las 10 semanas tras finalizar el tratamiento.

Estudio TREATAIN

TRATAMIENTO

- **Electrocoagulación:** 3 sesiones, separadas por 8 semanas.
- **Cidofovir** al 1%: 3 aplicaciones tópicas intranales semanales, durante 8 semanas (dosis: 48gr/1%).
- **Sinecatequinas** (Veregen®) al 10%: 3 aplicaciones tópicas intranales semanales, durante 8 semanas (dosis total: 24gr/10%).

RESULTADOS

- De septiembre 2020 a noviembre 2021, se han incluido **83 pacientes, 51 con evaluación de respuesta**, 28 en tratamiento y 4 perdidas de seguimiento.
- Actualmente, se han incluido **103 pacientes, 85 con evaluación de respuesta**

Estudio TREATAIN

RESULTADOS

EFICACIA

	ECG	CIDOFOVIR	SINECATEQUINAS	P
RESPUESTA GLOBAL	9/14 (65%)	17/19 (89%)	11/18 (61%)	p=0.111 ^a

^a Valor de p en comparaciones:

- ECV vs Cidofovir, p=0.08.
- Cidofovir vs Sinecatequins, **p=0.044.**
- ECV vs Sinecatequinas p=0.854.

	ECG	CIDOFOVIR	SINECATEQUINAS	P
Respuesta completa	4/14 (29%)	5/19 (26%)	1/18 (6%)	p=0.126
Respuesta parcial	5/14 (36%)	12/19 (63%)	10/18 (56%)	

Estudio TREATAIN

RESULTADOS

SATISFACCIÓN

- Avaluado por el cuestionario de satisfacción HIVTSQs (adaptado), 0-6

	ECG	CIDOFOVIR	SINECAT.	P
Satisfacción Mediana (IQR)	5.67 (5.3-6)	5.11 (3.7-5.7)	5.78 (5.4-6)	<0.01

TOLERANCIA, Efectos adversos

	ECG	CIDOFOVIR	SINECATEQUINAS	P
EFFECTOS ADVERSOS (EA)	12/14 (86%)	14/19 (73.7%)	7/18 (38.8%)	0.014
EA relacionados	12/14 (86%)	13/19 (68.4%)	6/18 (33.3%)	0.007
EA graves	0	0	1/18 (5.5%)	
EA obligaran a la discontinuación	0	0	0	

Estudio TREATAIN

RESULTADOS

TOLERANCIA, Tipo de efectos adversos

	ECG	CIDOFOVIR	SINECATEQ.	P
Dolor anal	8/14 (57.1%)	2/19 (10.5%)	2/18 (11.1%)	0.002
Picor anal	3/14 (21.4%)	8/19 (50%)	4/18 (22.2%)	0.31
Sangrado anal	10/14 (71.4%)	3/19 (15.8%)	0	<.001
Urgencia anal	-	3/19 (15.8%)		
Inflamacion perianal	-	8/19 (50%)		
Duración, mediana dias (IQR)	5 (3-7)	10 (6-13)	6 (3-8)	<0.01

- No se observaron alteraciones analíticas en las tres ramas de tratamiento.

TRATAMIENTO TOPICO DISPLASIA ANAL

Principio	5-Fluoracilo	Imiquimod	Sinecate- quinas	Cidofovir	TCA
Comerciali- zado	No, medicación extranjera	Immunocare 5%®	Veregen®	No, preparación farmacia	Si
Uso	Autoaplicable	Autoaplicable	Autoaplicable	Autoaplicable	Aplicado por clínico
Eficacia	33%	42%	60%	80%	85%
Recurrencia	Alta	Alta	Alta	Moderada	Alta
Efectos 2º	++	++	+	+++	++

CONCLUSIONES

- Los tratamientos tópicos pueden ser una opción de rescate en pacientes con múltiples recurrencias.
- Los tratamientos tópicos pueden ser de primera elección en determinadas situaciones (HSIL perianal, lesión multifocal o difusa, intolerancia a la AAR, dificultad para acudir a las visitas).
- Pueden facilitar la “generalización” de tratamientos pues no requiere de instrumental específico ni clínico experimentado

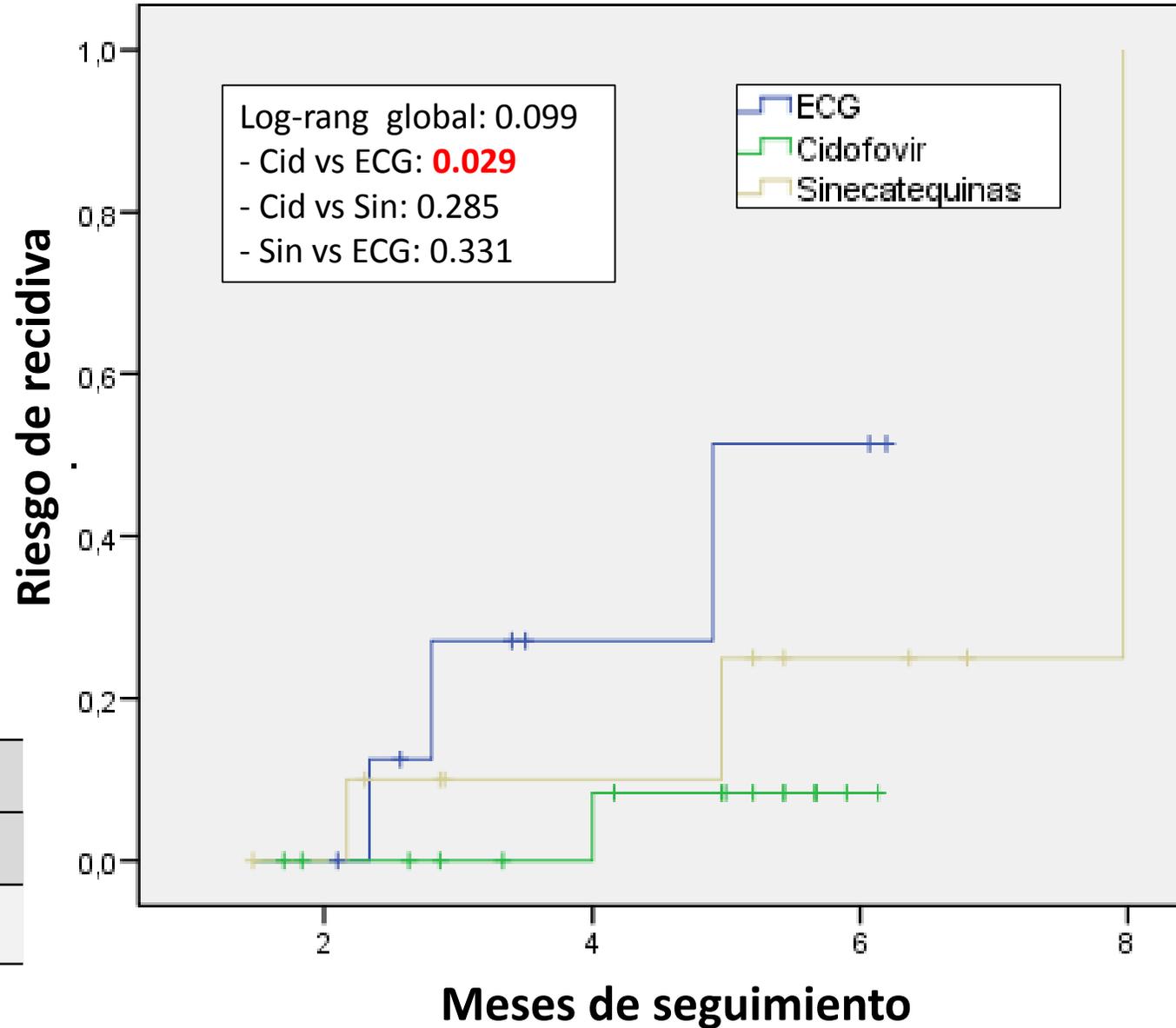
Estudio TREATAIN

RESULTADOS

RECIDIVA

- Se pudo evaluar en **37 pacientes**, con una mediana de seguimiento de **4.9 meses** (158 meses-p)
- Ocurrieron **7 recidivas**: 3 ECG (de 9 pacientes), 1 cidofovir (de 17) y 3 sinecatequinas (de 11).

Recidiva a los 6 meses (% , 95 CI)		
ECG	CIDOFOVIR	SINECAT.
51% (7-96%)	8.3% (0-24%)	25% (0-66%)



CONCLUSIONES

- Los nuevos tratamientos pueden aportar ventajas respecto a los clásicos:
 - Tricloroacético: alta eficacia
 - Cidofovir: alta eficacia, menor recurrencia
 - Sinecatequinas: excelente tolerancia.
- Mas estudios son necesarios para confirmar su eficacia, el impacto en la salud sexual del paciente y evaluar su papel combinados con tratamientos ablativos.

MUCHAS GRACIAS

