

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Consideraciones prácticas de la anoscopia de alta resolución en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Mauricio Iribarren-Díaz<sup>a,\*</sup>, Antonio Ocampo Hermida<sup>b</sup>, Joaquín González-Carreró Fojón<sup>c</sup>, María Alonso-Parada<sup>b</sup> y Mar Rodríguez-Girondo<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Xeral Cíes de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Unidad de Infecciosas-VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Xeral Cíes de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Xeral Cíes de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

<sup>d</sup> Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales, Universidad de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2013

Aceptado el 16 de julio de 2013

On-line el 30 de octubre de 2013

#### Palabras clave:

Cáncer anal

Neoplasia intraepitelial anal

Virus del papiloma humano

Virus de la inmunodeficiencia humana

Anoscopia de alta resolución

#### Keywords:

Anal cancer

Anal intraepithelial neoplasia

Human papillomavirus

Human immunodeficiency virus

High resolution anoscopy

### R E S U M E N

El cáncer de ano, una enfermedad infrecuente en la población general, presenta una incidencia elevada y progresiva en ciertos grupos de riesgo, fundamentalmente en hombres que tienen sexo con hombres, y particularmente en aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La anoscopia de alta resolución se considera actualmente la técnica estándar en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal, pero su uso protocolizado aún está por consensuar en los sistemas sanitarios. Aunque no está exenta de dificultades, es una técnica asequible que puede llegar a ser fundamental en el cribado del cáncer de ano y sus lesiones precursoras.

Actualmente estamos estudiando la estrategia más efectiva para el manejo de las lesiones premalignas anales, y con esta publicación intentamos animar a otros grupos interesados en la reducción de una neoplasia epidemiológicamente en progresión.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Practical considerations for high resolution anoscopy in patients infected with human immunodeficiency virus

#### A B S T R A C T

Anal cancer is uncommon in the general population, however its incidence is increasing significantly in certain risk groups, mainly in men who have sex with men, and particularly those infected with human immunodeficiency virus. High resolution anoscopy technique is currently considered the standard in the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia, but at present there is no agreed standard method between health areas. High resolution anoscopy is an affordable technique that can be critical in the screening of anal carcinoma and its precursor lesions, but is not without difficulties.

We are currently studying the most effective strategy for managing premalignant anal lesions, and with this article we attempt to encourage other groups interested in reducing the incidence of an increasing neoplasia.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

### Introducción

La anoscopia de alta resolución (AAR) es una variante técnica de la colposcopia utilizada en el cribado de las neoplasias intraepiteliales de ano (AIN), lesiones consideradas precursoras del cáncer anal. En la actualidad se considera el patrón estándar en el diagnóstico de

la neoplasia intraepitelial anal, pero su uso protocolizado aún está por consensuar en los sistemas sanitarios<sup>1,2</sup>. En espera de un necesario consenso, todos los grupos multidisciplinares interesados en disminuir la incidencia del carcinoma anal en las poblaciones de mayor riesgo deberán incluir esta técnica en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de ano (CA). Es recomendable que su utilización sea parte de un abordaje integral de los pacientes de riesgo y que incluya una valoración estadística de los factores que podrían repercutir en el comportamiento de estas lesiones premalignas.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iribarren.diaz@cmpont.es (M. Iribarren-Díaz).

El CA es muy infrecuente en la población general, su incidencia aumenta de forma alarmante en algunas poblaciones de riesgo y ya constituye una realidad sociosanitaria demostrada ampliamente en la bibliografía. En pacientes HSH infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se refieren incidencias de 70-144/100.000 habitantes<sup>3,4</sup> y su riesgo parece progresar en el tiempo. Cifras superiores pueden relacionarse genéricamente con la progresión del riesgo, poblaciones específicas y la normalización de la esperanza de vida de estos pacientes, siendo evidente que la recuperación inmunológica tras el tratamiento antirretroviral no trae consigo una disminución del riesgo de padecer CA<sup>5,6</sup>.

Las similitudes existentes en la etiología, la morfología y la histología de las neoplasias intraepiteliales de ano y las neoplasias intraepiteliales de cérvix, así como el éxito conseguido con la aplicación de la colposcopia en el cribado de estas últimas, ha motivado su aplicación en el estudio de las lesiones anales por algunos grupos pioneros<sup>3</sup>. Las lesiones histológicas se clasifican en AIN y se gradúan siguiendo los criterios de la cervical intraepitelial neoplasia –CIN–: AIN-1, AIN-2, AIN-3. Desde hace algunos meses utilizamos la nomenclatura de Bethesda para las lesiones anogenitales revisada el año 2012, incluyendo la determinación de la p16 para la definición de alto grado. De ahí que utilizemos las abreviaturas LSIL (AIN-1), HSIL (AIN-2) y HSIL (AIN-3)<sup>7</sup>.

Tras el reconocimiento de una etiología común, el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo para el cáncer de cérvix y el CA, uno de los primeros aspectos que ha llamado la atención es la similitud morfológica de las lesiones premalignas de ambos cánceres<sup>8</sup>. Pero si en el cáncer de cérvix se ha logrado conocer buena parte del comportamiento de las lesiones premalignas (CIN), en el CA aún no tenemos bien definida la evolución neoplásica de estas lesiones (AIN), y precisará de los resultados de estudios clínicos, anatomopatológicos, genéticos e inmunitarios. La utilidad de la AAR para estudios de cribado del CA ha sido propuesta por diversos autores, como Palefsky et al.<sup>9</sup>, Berry et al.<sup>10</sup>, Darragh<sup>8</sup>, Swedish et al.<sup>11</sup>, Lam et al.<sup>1</sup>. En nuestro país, Sirera et al. han realizado la electrocoagulación con infrarrojos en 65 AIN de alto grado diagnosticadas en un estudio de 1.518 pacientes infectados por el VIH, mostrando su probable utilidad en la prevención del CA<sup>12</sup>.

En la AAR es nuestra preferencia realizar 2 impregnaciones sucesivas del epitelio escamoso anal, primero con ácido acético al 3% y luego con lugol. Con la primera se produce una coagulación reversible de las proteínas llamada «acetoblanqueamiento» del ano, con características específicas en las lesiones susceptibles de ser preneoplásicas (lesiones acetoblanqueadas). Las lesiones acetoblanqueadas pueden ser: punteadas, granuladas (granulado fino y grueso), en mosaico, vascularización atípica, ulceraciones, cerebriiformes y multipapilares (generalmente estas 2 últimas corresponden a condilomas). No todas las lesiones acetoblanqueadas son AIN, por lo que creemos que la utilización exclusiva de ácido acético para definir las lesiones subsidiarias de biopsia induce la realización de biopsia de todas las lesiones interpretadas como acetoblanqueadas y, por lo tanto, a un número importante de biopsias innecesarias en pacientes controlados con AAR periódicas. Aunque la aplicación del lugol (test de Schiller) prolonga algo el estudio AAR, es aceptablemente tolerada y nos permite seleccionar para biopsia aquellas lesiones acetoblanqueadas no captantes<sup>13</sup>, además de hacer evidentes algunas lesiones premalignas no observadas en el acetoblanqueamiento difuso de la mucosa anal. Ante un coloreado marrón, la mayor posibilidad es que se trate de células no neoplásicas cuyo contenido glucogénico permite la captación del yodo aportado por el lugol<sup>14</sup>. Algunas lesiones acetoblanqueadas son «lugol parcialmente negativas», y también son biopsiadas en el área correspondiente.

La AAR es una técnica asequible que puede llegar a ser fundamental en el cribado del CC y sus lesiones precursoras, pero su

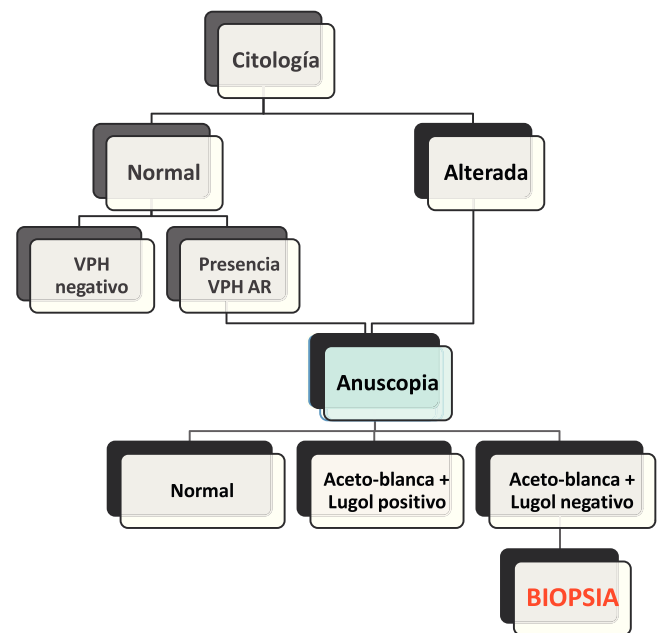


Figura 1. Algoritmo para la elección de la anoscopia y biopsia.

puesta a punto y realización no está exenta de dificultades. Un objetivo de nuestro estudio es el de determinar en nuestro medio la estrategia más efectiva de manejo del CA y sus lesiones premalignas, y otro, animar con nuestra experiencia reciente a otros grupos interesados en la reducción de una neoplasia epidemiológicamente en progresión.

Describimos la forma en que logramos la instauración de esta técnica y nuestra manera de realizarla. En nuestra experiencia utilizamos la AAR como método de diagnóstico y tratamiento de la AIN en una población de HSH infectados con el VIH. Hasta la fecha hemos realizado 302 AAR en 168 individuos, cuyos resultados se están analizando con la finalidad de evaluar el mejor procedimiento de cribado del CA y sus lesiones premalignas. Seleccionamos aquellos pacientes con estudio citológico previo alterado (LSIL, HSIL o ASCUS) según la clasificación de Bethesda y/o en los que el genotipado demuestra presencia de VPH de alto riesgo aplicando el algoritmo descrito en la figura 1. En la AAR diagnóstica se realiza estudio histológico de las lesiones compatibles con premalignidad, y en la AAR terapéutica se realiza generalmente tratamiento mediante coagulación por infrarrojos (IR). La AAR de control semestral o anual se realiza en todos los pacientes estudiados.

Para la AAR utilizamos básicamente un anoscopio plástico transparente y un colposcopio como fuente de luz y visión binocular de gran aumento. La exploración se realiza con visión secuencial tras impregnación con ácido acético al 3% y lugol. Las lesiones acetoblanqueadas-lugol negativas se biopsian con pinza Baby-Tischler. En las lesiones HSIL (AIN-2 y 3) realizamos coagulación con IR, un primer control a los 3 meses y luego un seguimiento semestral.

La planificación general de una estrategia de manejo del CA y sus lesiones precursoras implica el reconocimiento de algunas dificultades iniciales:

- El primer problema es el desinterés social y/o sanitario por determinados colectivos. El progresivo aumento de la incidencia del CA en poblaciones de riesgo solo está comenzando a llamar la atención de algunos profesionales y aún no es destacado como un problema sociosanitario.
- El segundo es la habitual falta de apoyo económico a estudios y proyectos, incluso con la relevancia clínica de la enfermedad que

abordamos. La situación económica actual de nuestro país dificulta aún más la predisposición de la administración, y la puesta en marcha de proyectos termina sustentándose en el esfuerzo de los propios profesionales y organizaciones interesadas.

- El tercero es la dificultad para disponer de especialistas interesados y/o capaces de realizar los exámenes específicos que requiere el estudio del CA. La AAR no es un procedimiento incluido en los planes formativos de los residentes actuales. En cuanto al estudio citológico e histológico, es importante comenzar con uno o más anatomopatólogos de experiencia reconocida. Los especialistas en enfermedades infecciosas y VIH suelen ser la parte más interesada y nos aportan un buen control clínico y una importante mediación en los estudios.
- El exceso de voluntarismo puede ser un cuarto problema, ya que el cribado del CA y sus lesiones premalignas es necesariamente un trabajo multidisciplinario que no puede ser asumido por una sola especialidad. Tampoco consiste en realizar un estudio temporal limitado a pocos pacientes, ya que se trata de grupos de población que probablemente precisen de un manejo continuo y complejo durante toda su vida o gran parte de ella.

En la actualidad, los centros y profesionales que se decidan a realizar estrategias de cribado diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CA y sus lesiones precursoras tienen una responsabilidad profesional especial, ya que deben perseguir la validación de una metodología común y reproducible. La eficacia y efectividad de este manejo tiene que ser valorada continuamente con el fin de realizar las mejoras acordes con los resultados y los nuevos avances.

### Consideraciones prácticas

En la planificación de la puesta en marcha y desarrollo de la técnica de AAR debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

#### A. Condiciones básicas para la realización de la AAR:

- Realizar la AAR preferentemente en centros con unidades de referencia de enfermedades infecciosas, incluyendo VIH.
- Realizar todo el proceso diagnóstico, terapéutico y de seguimiento en el mismo centro o unidad. Un proceso incompleto obliga a reiniciarlo nuevamente. Es una molestia para el paciente y un malgasto sanitario.
- Disponer del espacio físico, material y personal necesario para su realización.
- Consentimiento informado. Hoja informativa y recomendaciones. En caso de estudio de investigación, los documentos exigidos por cada comunidad autónoma.

#### B. Material y personal:

- Material básico: lubricante con lidocaína, anestésico local (lidocaína), lugol, ácido acético al 3%, hisopos grandes y pequeños, guantes estériles, formol, suero fisiológico, etc.
- Material específico: mesa proctológica, colposcopio, anoscopio transparente, monitor TV, videograbador, pinza Baby-Tischler, aparato de electrocoagulación por IR.
- Espacio físico: preferentemente una salita que permita la colocación de: mesa proctológica, colposcopio, sistema de videograbación, mesa de enfermería y una adecuada movilidad del personal y paciente. Debe disponer de una zona para preparar al paciente y servicio higiénico.
- Personal especializado: especialista explorador, especialistas en enfermedades infecciosas. Anatomopatólogo(s) con experiencia citológica e histológica de la mucosa anal.
- Enfermería: una enfermera.

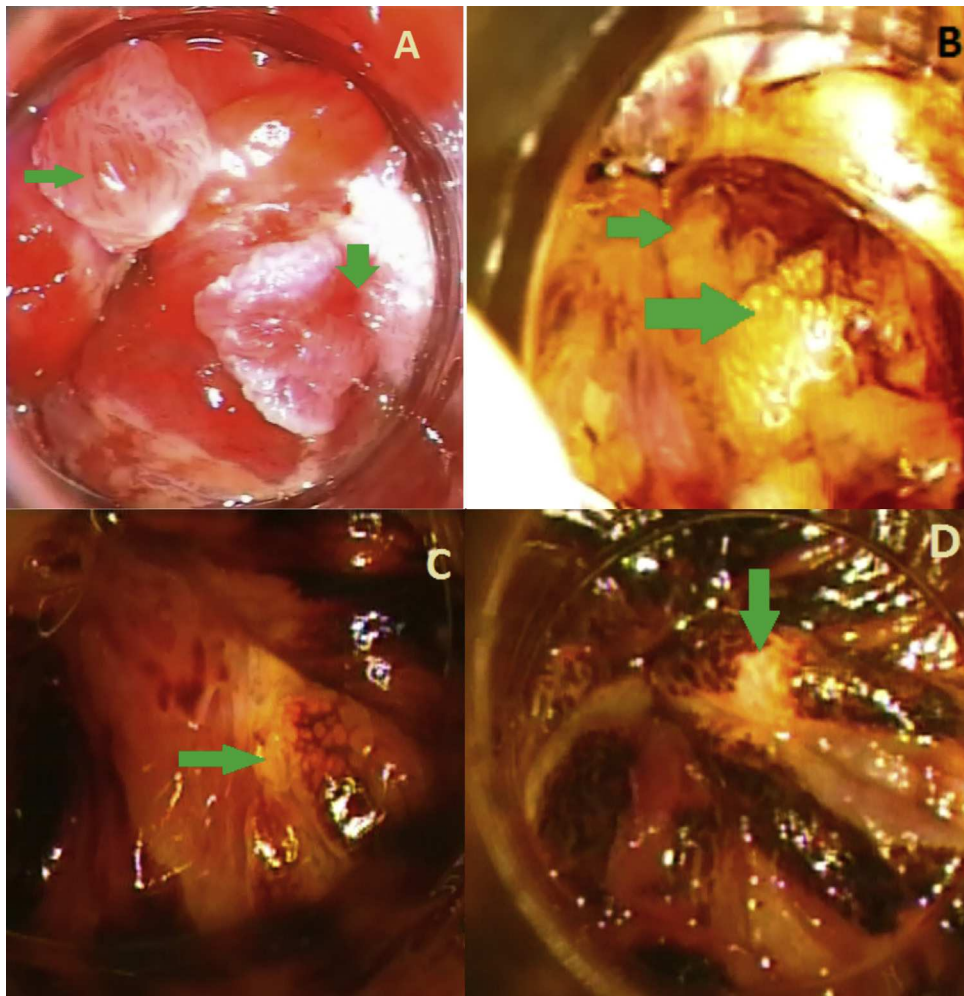
#### C. Recomendaciones previas:

- Información y recomendaciones según sea la AAR diagnóstica o terapéutica.

- Revisión de la historia clínica y los factores de riesgo.
- Los resultados de la citología y el genotipado del VPH no son informados al explorador antes de la AAR (preferencia en nuestro grupo).
- Recomendar al paciente evitar el sexo anal un día antes de la AAR.
- Recomendar micción antes del procedimiento.
- Enema de 250 cc 6 horas antes de la AAR y ayuno de 4 h (preferencia en nuestro grupo).
- Administrar un comprimido de alprazolam media hora antes de la AAR (preferencia en nuestro grupo).
- Preparar el colposcopio, el monitor y el videograbador.

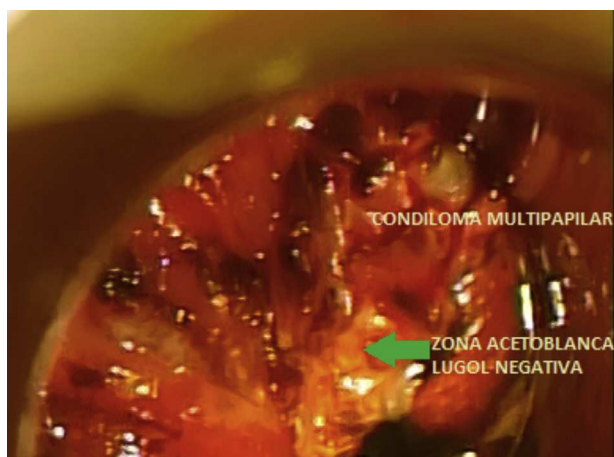
#### D. Fases del procedimiento de la AAR diagnóstica:

- Colocación del paciente en la mesa proctológica. Las posiciones más habituales del paciente son: decúbito lateral, decúbito supino (ginecológica) y genupectoral. Cualquiera que sea la posición del paciente en la exploración, la localización de las lesiones siempre será horaria, correspondiendo las 12 h a la posición anterior.
- Antisepsia de la zona con clorhexidina o lavado con suero.
- En la posición genupectoral y ginecológica se pueden separar las nalgas con tira de esparadrapo ancho.
- La elección de la posición del paciente en la AAR está condicionada por: preferencia o hábito del explorador, explorador diestro o siniestro, dificultad puntual de visión en el procedimiento de AAR, dificultad postural del paciente, característica de la mesa disponible por el explorador. En caso de AAR terapéutica, la elección depende de la localización de la AIN de alto riesgo.
- La preferencia de nuestro grupo es la realización de la AAR diagnóstica en posición ginecológica, por coincidencia con los ejes anatómicos anterior y posterior y, por lo tanto, con la localización en sentido horario (12 h anterior, 6 h posterior) y con los cuadrantes (anteriores y posteriores). Si se dispone de perneras, esta posición resulta bien tolerada, incluso en exploraciones prolongadas. Cuando realizamos una AAR terapéutica, la posición genupectoral facilita la localización de lesiones anteriores; la ginecológica, la localización de lesiones posteriores; la posición en decúbito lateral derecho, en cuclillas, lesiones laterales derechas, y en decúbito lateral izquierdo, en cuclillas, lesiones laterales izquierdas.
- Inspección de regiones perianal, perineal y genital.
- Exploración digital del ano.
- Introducción del anoscopio con visión colposcópica. Calibración del colposcopio y exploración anorrectal simple.
- Introducción del anoscopio y, a su través, insertar una gasa empapada con ácido acético al 3% en el canal anal, manteniéndola durante 2-3 min.
- Reintroducción del anoscopio y, con visión colposcópica, identificar y localizar las lesiones, fundamentalmente las acetoblancas.
- Los cuadrantes serán definidos como cuadrantes anteriores o posteriores y derechos o izquierdos (CAD, CAI, CPI y CPD).
- Reintroducción del anoscopio y, a su través, insertar una gasa empapada con lugol, manteniéndola durante 2-3 min. Se identifican las lesiones lugol negativas (fig. 2), o sea, que no captan lugol (mayor posibilidad de actividad neoplásica). Puede realizarse impregnación directa del lugol en una lesión específica mediante hisopo empapado.
- Biopsia de las lesiones acetoblancas-lugol negativas.
- Hemostasia de la lesión de biopsia introduciendo a fondo el anoscopio durante 3-4 min o mediante presión directa con gasa. Generalmente dejamos un trozo de material o una esponja hemostática. Ocasionalmente puede ser necesario realizar hemostasia con electrocoagulación o coagulación por IR.



**Figura 2.** A) Lesión acetoblanca punteada (flecha fina) a las 11 h y lesión cerebroide (flecha gruesa) a las 3 h. La primera resultó lugol positiva y la segunda lugol negativa, LSIL (AIN-1). B) Lesión acetoblanca granulada, lugol negativa en zona de transición, correspondiente a HSIL (AIN-2) con p16 positiva. La flecha pequeña indica la línea dentada. C) Lesión acetoblanca punteada lugol parcialmente negativa (flecha) en zona transicional. Su diagnóstico histológico fue HSIL (AIN-2) con p16 positiva. D) Lesión acetoblanca granulada, lugol parcialmente negativa a las 4 h; la biopsia de la zona no captante correspondió a HSIL (AIN-2) con p16 positiva.

- Lavado antiálgico del ano-recto con suero fisiológico a través del anoscopio.
  - Rellenar inmediatamente la hoja de datos del procedimiento y la solicitud de estudio anatomopatológico.
  - Recomendaciones post-AAR: evitar sexo anal, así como el estreñimiento, consejos ante sangrado, dolor, etc. Comentar las recomendaciones médicas preventivas al paciente.
  - Copiar los vídeos grabados en la sesión de AAR del día para editarlos resumidos y evitar la acumulación de estudios en la memoria (opcional).
  - En caso de AAR normales o LSIL (AIN-1) se realiza un control anual o semestral, respectivamente.
- E. Realización del procedimiento de AAR terapéutica (electrocoagulación con IR):
- Se indicará en todas las HSIL (AIN-2 y 3).
  - Nunca se debe realizar el tratamiento de una lesión sospechosa sin diagnóstico anatomopatológico.
  - Revisar la historia clínica y el vídeo para localizar la lesión a tratar.
  - Las lesiones polipoideas sésiles o amplias se citarán para coagulación por IR o electrofulguración quirúrgica, preferentemente utilizando el colposcopio.
  - Las lesiones polipoideas pediculadas pueden ser tratadas en la sala de colposcopia si se dispone del material necesario.
- Realizar siempre una AAR diagnóstica completa antes de aplicar coagulación IR: como reevaluación de la AAR previa (lesiones no visualizadas en la AAR previa, recurrencia), y como verificación de la localización de la HSIL (AIN-2 y 3) diagnosticada en la AAR diagnóstica.
  - Aplicar lidocaína submucosa al 2% sobre la lesión. Utilizar aguja fina y larga.
  - Aplicar IR (pulsos de 1,5 s) para la coagulación de las AIN de alto riesgo y hemostasia de puntos sangrantes.
  - Arrastrar la escara con movimientos del extremo del anoscopio, con la pinza Baby-Tischler o pinza de disección.
  - Introducción a fondo del anoscopio para la consecución de la hemostasia. Se recomienda dejar algún material hemostático en el canal anal.
  - Tras una AAR con IR se realizará un primer control AAR a los 3 meses.
  - Dada la tendencia a la recurrencia y persistencia de las HSIL (AIN-2 y 3), es habitual repetir la técnica en más ocasiones hasta su control definitivo.
  - Nota: en caso de imposibilidad de realizar el tratamiento quirúrgico (electrofulguración, IR, exéresis, resección local, etc.) en la sala de AAR, debemos referir al paciente para cirugía mayor ambulatoria preferente.



**Figura 3.** A las 12 h, condiloma multipapilar acetoblanco lugol positivo con área lugol negativa en su extremo distal (lesión lugol negativa parcial). Su diagnóstico histológico fue HSIL (AIN-3) con p16 positiva.

#### F. En caso de condilomas:

- En el ano, los condilomas pueden presentar AIN de diverso grado (fig. 3), sobre todo los localizados en la línea de transición, aunque también fuera de ella.
- En caso de condilomatosis externa se puede iniciar tratamiento con: imiquimod, derivados del té verde o tratamiento quirúrgico.
- La electrofulguración o similar puede realizarse en sala si los condilomas son poco numerosos. Referir a cirugía si son extensos.
- Si la lista de espera del centro permite la cirugía preferente de los condilomas, preferimos realizar el tratamiento quirúrgico de los condilomas antes de realizar la AAR.

#### Conclusiones

La AAR es una técnica relativamente sencilla que para su realización requiere de un entrenamiento adecuado. Su aplicación podrá enseñarnos las características específicas de las lesiones precursoras del CA, tanto en lo referente a sus características morfológicas e histológicas, como a su comportamiento biológico.

Incidimos en la necesidad de un abordaje multidisciplinar protocolizado de las AIN, en particular en pacientes: con inmunosupresión, relaciones sexuales de riesgo y la presencia de lesiones relacionadas con el VPH en otra localización anatómica. En la actualidad realizamos AAR en pacientes que presentan alteraciones citológicas y/o presencia de VPH de alto riesgo.

Coincidimos con otros autores<sup>9</sup> en que el esperar la evolución biológica de una AIN de alto riesgo parece una pobre alternativa

para el paciente, más aún cuando importantes grupos refieren el beneficio, eficacia y efectividad de la utilización de la AAR como método diagnóstico y terapéutico. En cualquier caso, el cribado y tratamiento de las displasias intraanales es solo parte de una estrategia general que incluye información ciudadana, educación sexual, información específica a las poblaciones de riesgo y la posible aplicación profiláctica o terapéutica<sup>15</sup> de las vacunas anti-VPH disponibles.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Lam JM, Hoch JS, Timmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS*. 2011;25:635–42.
2. 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*. 2012;13:487–500.
3. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006;43:223–33.
4. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:491–9.
5. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS*. 2001;15:2157–64.
6. Fox P, Stebbing J, Portsmouth S, Winston A, Frances N, Nelson M, et al. Lack of response of anal intra-epithelial neoplasia to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:279–80.
7. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al., Members of LAST Project Work Groups. 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*. 2012;16:205–42.
8. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: Key differences. *Cancer Cytopathol*. 2011;119:5–19.
9. Palefsky J, Berry JM, Jay N. Anal cancer screening. *Lancet Oncol*. 2012;13:279–80.
10. Berry M, Jay N, Palefsky J, Welton ML. State-of-the-art of high-resolution anoscopy as a tool to manage patients at risk for anal cancer. *Semin Colon Rectal Surg*. 2004;15:218–26.
11. Swedish KA, Lee EQ, Goldstone SE. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: The effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy. *Cancer Cytopathol*. 2011;119:5–19.
12. Sirera G, Videla S, Piñol M, Coll J, García-Cuyás F, Vela S, et al., HIV-HPV Study Group. 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;27:951–9.
13. Poggio JL. Premalignant lesions of the anal canal and squamous cell carcinoma of the anal canal. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24:177–92.
14. Coutinho JRH. Rastreamento de lesões pré-neoplásicas do ânus. Citologia anal e anoscopia de alta resolução. Novas armas para prevenção. *Rev Col Bras Cir*. 2006;33:312–7.
15. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter G, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928–43.