

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Utilidad de la detección del virus del papiloma humano en el cribado de neoplasia intraepitelial anal en pacientes con conductas de riesgo



Laura Padilla-España^{a,*}, Bosco Repiso-Jiménez^a, Fernando Fernández-Sánchez^b, Marta Frieyro-Elicegui^a, Teresa Fernández-Morano^a, Teresa Pereda^c, Francisco Rivas-Ruiz^d, Maximino Redondo^e y Magdalena de-Troya Martín^{a,◇}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^d Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^e Research Unit, Hospital Costa del Sol, University of Málaga, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2013

Aceptado el 28 de marzo de 2014

On-line el 5 de junio de 2014

Palabras clave:

Neoplasia intraepitelial anal
Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus del papiloma humano
Cribado
Citología anal

R E S U M E N

Introducción: La incidencia de la neoplasia intraepitelial anal está en aumento en determinados grupos con conductas de riesgo, y en su etiopatogenia está implicada la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Dentro de los programas de cribado implementados en las últimas décadas se encuentra el uso sistemático de la citología anal y, más recientemente, la detección del VPH mediante captura de híbridos y genotipado.

Material y método: Estudio de cohortes retrospectivo de la población con conductas de riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial anal atendida en la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del área de Dermatología del Hospital Costa del Sol desde enero de 2010 a diciembre de 2012, a la que se le realizó cribado de neoplasia intraepitelial anal mediante toma de citología anal y genotipado de VPH.

Resultados: El 50% de la población estudiada tenía infección por VIH. Se encontró una alta frecuencia de displasia anal y presencia de VPH en la citología (82,1%) y genotipado (79%). Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre la presencia de genotipos de VPH de alto riesgo y la presencia de displasia de alto grado en la segunda citología dirigida. El genotipado de VPH permitió identificar 17 casos (22%) de displasia severa infradiagnosticados en la primera citología.

Conclusión: La citología anal a ciegas puede infradiagnosticar casos de displasia de alto grado. La detección de VPH puede complementar este procedimiento, permitiéndonos identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar displasia anal de alto grado.

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

Usefulness of human papillomavirus testing in anal intraepithelial neoplasia screening in a risk behaviour population

A B S T R A C T

Introduction: The incidence of intraepithelial anal neoplasia is increasing in certain risk behaviour groups, and human papillomavirus (HPV) infection is involved in its pathogenesis. The systematic use of anal cytology, and more recently HPV detection by hybrid capture and genotyping, have been introduced into screening programs in recent decades.

Material and methods: A retrospective cohort study was carried out on individuals with risk behaviours of developing intraepithelial anal neoplasia and who attended Sexually Transmitted Infections clinics in the

Keywords:

Anal intraepithelial neoplasia
Human immunodeficiency virus
Human papilloma virus
Screening
Anal cytology

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.padilla.espana@gmail.com (L. Padilla-España).

◇ Los autores colaboradores están relacionados en el Anexo 1.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.03.008>

0213-005X/© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Dermatology area of the Hospital Costa del Sol from January 2010 to December 2012. The intraepithelial anal neoplasia screening was performed using anal cytology and HPV genotyping.

Results: Half (50%) of the study population were HIV positive. A high frequency of anal dysplasia and presence of HPV in cytology (82.1%) and genotype (79%) was found. A statistically significant association ($P < .005$) was obtained between the presence of high-risk HPV genotypes and the presence of high-grade dysplasia in the second directed cytology. HPV genotyping enabled 17 cases (22%) of severe dysplasia to be identified that were under-diagnosed in the first cytology.

Conclusion: Cases of high-grade dysplasia can be under-diagnosed by a first anal cytology. Detection of HPV can supplement this procedure, leading to the identification of those patients most at risk of developing high-grade anal dysplasia.

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

Introducción

El cáncer anal es una neoplasia de la porción más distal del tracto gastrointestinal, a menudo asociada a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), la infección de transmisión sexual más común a nivel mundial. La neoplasia intraepitelial anal (NIA) se considera el precursor del carcinoma anal, pero se desconoce su verdadera evolución natural¹. Su incidencia está en aumento en la última década, especialmente a expensas de determinados grupos de riesgo como son los pacientes inmunodeprimidos, en concreto los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antecedentes de condilomas en la región perianal y/o endoanal, mujeres con displasia cervical y aquellos con relaciones sexuales receptivas anales².

Todavía no existe un protocolo de cribado de NIA bien establecido, entre otras razones por la falta de datos acerca de la contribución del cribado a la disminución de la morbimortalidad del cáncer anal³.

Actualmente se dispone de múltiples herramientas diagnósticas para su despistaje, que combinan el uso de la citología anal con la anoscopia de alta resolución y la biopsia de las lesiones sospechosas de displasia anal como prueba diagnóstica de referencia⁴.

Se ha defendido el uso sistemático de la citología anal a ciegas como una prueba de despistaje sencilla, no invasiva y con una sensibilidad equiparable a la citología cervical^{5,6}. Sin embargo, recientemente se ha propuesto la detección del VPH y su genotipado específico como la herramienta de despistaje más sensible y específica⁷. Se han publicado varios estudios de correlación, en concreto en población VIH, que comparan los hallazgos de ambos métodos diagnósticos con una alta asociación entre displasias de alto grado y la presencia de múltiples genotipos de VPH de alto riesgo^{8,9}.

Nuestro objetivo fue determinar la utilidad de la detección del VPH en el manejo inicial y seguimiento citológico de los pacientes susceptibles de desarrollar NIA que fueron atendidos en la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) en el Área de Dermatología del Hospital Costa del Sol.

Material y métodos

El protocolo de despistaje de NIA establecido por el Área de Dermatología, de acuerdo con lo publicado en la literatura^{10,11}, contempla la toma de una citología anal a ciegas y el genotipado del VPH en una primera visita. En caso de alteración citológica y/o presencia de genotipo de alto riesgo se realiza una anoscopia de alta resolución con acetoscopia mediante la aplicación de una gasa impregnada en líquido acético al 5% en el canal anal durante 5 min. Este procedimiento nos permite una exploración más exhaustiva del canal anal, identificando áreas acetoblancas sospechosas de displasia anal, y la toma de citologías dirigidas en caso de ser preciso.

La población de riesgo atendida en la consulta de ITS a la que se le realizó el estudio durante el período de tiempo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2012 fueron pacientes infectados por VIH, independientemente de sus hábitos sexuales; con antecedentes de carcinomas escamosos y/o neoplasias intraepiteliales en la región anogenital; con presencia de condilomas acuminados perianales y/o endoanales; y población, en general, con relaciones receptivas anales.

Las variables principales de nuestro estudio fueron el grado de displasia anal, diferenciando entre 2 grupos, aquellos con displasia anal leve, de significado incierto o ausente, y aquellos con displasia moderada o severa; y la detección de VPH, distinguiendo entre los genotipos de alto riesgo y gran potencial oncogénico de los genotipos de bajo riesgo mediante captura de híbridos (*HC2 HPV Test*[®], Qiagen GmbH, Hilden, Alemania) y genotipado específico mediante reacción en cadena de la polimerasa (*CLART*[®] *Papillomavirus humano 2, Genómica, Madrid, España*). El primero es un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos en microplaca y posterior amplificación de señal mediante quimioluminiscencia para la detección cualitativa de 18 tipos de VPH de alto y bajo riesgo, y la segunda es una técnica semiautomática basada en la amplificación de la diana (fragmento específico de 450 pb de la región L1 del genoma vírico) y su posterior hibridación con sondas específicas de tipo en una micromatriz de baja densidad que sostiene sondas por triplicado para la identificación de 35 genotipos del VPH de alto y bajo riesgo.

Se realizó una primera citología anal a ciegas mediante un cepillado del canal anal sin anoscopia previa. El grado de displasia fue determinado por un citólogo.

El genotipado del VPH se realizó mediante cepillado anal y posterior detección del ADN de VPH por captura de híbridos e identificación de los diferentes genotipos del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa, llevado a cabo por el Servicio de Microbiología.

Posteriormente, se realizó una segunda citología dirigida, previa anoscopia de alta resolución, a aquellos pacientes en los que existía una alta sospecha clínica por haber reconocido hábitos sexuales de riesgo (elevado número de parejas sexuales y/o relaciones receptivas anales) y presencia de genotipos de alto riesgo en los no se halló displasia anal o bien esta fue leve o de significado incierto en la primera citología anal a ciegas.

Se registraron variables demográficas (edad, sexo) y antecedentes de displasia cervical en la población femenina. Se analizaron variables específicas de la población VIH, como la carga viral, los niveles de linfocitos CD4 y la administración o no de tratamiento antirretroviral. Asimismo, se registró la presencia de condilomas acuminados perianales y/o endoanales, así como otras ITS (sífilis, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple, virus de las hepatitis B y C) mediante serología, toma de exudado uretral y/o anal (cultivo microbiológico para *N. gonorrhoeae* y reacción en cadena de la polimerasa para *C. trachomatis*). Se

interrogó a los pacientes estudiados acerca de sus hábitos sexuales, teniendo en cuenta el número de parejas en el último mes y último año, el uso de preservativo y los antecedentes de relaciones receptivas anales en mujeres y hombres que mantenían sexo con otros hombres.

Además del análisis descriptivo de la población de estudio, se realizó uno transversal descriptivo de período y valoración de asociación entre los hallazgos en la citología anal y el genotipado del VPH de la población estudiada.

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. Para valorar la asociación entre tipos de genotipo y resultados de displasia en primera o segunda valoración se utilizó el test de la chi-cuadrado con corrección de continuidad, estableciendo el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

De un total de 84 pacientes con una edad media de 37 años, 69 (82,1%) eran varones, de los cuales 53 (63,1%) reconocieron haber mantenido relaciones sexuales con otros hombres. De entre las 15 (17,9%) mujeres, 7 (46,7%) tenían antecedentes de displasia cervical.

De la muestra estudiada, 42 (50%) fueron pacientes infectados por el VIH; de ellos, 33 estaban bajo tratamiento antirretroviral y 22 tenían carga viral indetectable. La mediana del recuento de CD4 fue de 528/mm³.

Hasta en 78 (92,9%) pacientes hubo presencia de otras ITS, de los que 47 (60,2%) las presentaban en el momento del cribado. De los 78 pacientes, 65 (73,8%) tenían condilomas perianales y/o endoanales, 21 (25%) tenían sífilis o antecedentes de la misma, 12 (14,3%) estaban infectados por VHB, 4 (4,3%) por VHC, 5 (6%) presentaban antecedentes de infección por *N. gonorrhoeae* (4 eran de origen uretral, y el otro, anal), en 11 (13,1%) se identificó infección por *C. trachomatis* (9,5%, 8 eran de etiología anal y 3 de origen uretral), y en 4 (4,8%) casos se observó infección genital por virus herpes simple tipo 2.

En cuanto a los hábitos sexuales de la población estudiada, 6 (7,1%) pacientes reconocieron haber tenido más de 5 parejas en el último mes, y 13 (15,5%), más de 5 parejas en el último año. Sesenta y siete (79,8%) pacientes reconocieron haber mantenido alguna forma de sexo anal (13 pasivo, 4 activo y 50 ambos), y solo 18 utilizaban de forma constante el preservativo; el resto lo hacían de forma ocasional (tabla 1).

Se realizó una citología anal a ciegas a los 84 pacientes, y una segunda citología dirigida a 61 de ellos. De forma global, se encontró algún grado de displasia anal en 69 (82,1%) pacientes, y en 23 (33%) de ellos la displasia fue moderada/severa, identificándose 6 en la primera citología anal a ciegas y el resto de estos casos (17) con la toma de la segunda citología dirigida mediante anoscopia de alta resolución.

En cuanto al genotipado del VPH, se realizó de forma simultánea con la primera citología anal a ciegas a cada uno de los 84 pacientes. Se detectó ADN de VPH en 66 (79%) casos, y en 51 (77%) se evidenció al menos algún genotipo de alto riesgo. De los genotipos de alto riesgo, el 16 y el 31 fueron los más frecuentes (31 y 20,2%, respectivamente), y el 6 y el 62 los más comunes dentro del grupo de bajo riesgo (3,6 y 6,2%, respectivamente). En 36 (54%) pacientes hubo presencia de genotipos tanto de bajo como de alto riesgo, y 25 (38%) tenían múltiples genotipos de alto riesgo (tabla 1).

De acuerdo con el procedimiento de cribado, en una primera citología se identificaron 6 casos de displasia moderada-severa, todos ellos con detección positiva para VPH, en los que independientemente de la presencia de genotipo de alto riesgo se les realizó anoscopia de alta resolución para un exhaustivo estudio del canal

Tabla 1
Estudio descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio

	n	%
Sexo		
Varón	69	82,1
Mujer	15	17,9
Edad		
Media (DE)	38,8	10,3
Condilomas perianales/endoanales		
No	22	26,2
Sí	62	73,8
Sífilis		
No	63	75
Sí	21	25
VHB		
No	72	85,7
Sí	12	14,3
VHC		
No	80	95,2
Sí	4	4,8
VIH		
No	50	50,0
Sí	50	50,0
CD4^a		
Media (DE)	555,9	273,4
Carga viral^a		
Media (DE)	0,5	0,5
Gonococo		
No	79	94,0
Sí	5	6,0
Chlamydia		
No	73	86,9
Sí	11	13,1
Uso de preservativo		
Nunca	18	21,4
Ocasional	48	57,1
Siempre	18	21,4
Número de parejas en el último año		
Menos de 5	71	84,5
Más de 5	13	15,5
Sexo anal		
No	17	20,2
Sí	67	79,8
Presencia de genotipo		
Negativo	18	21,4
Positivo	66	78,6
Genotipo de bajo riesgo		
No	32	38,1
Sí	52	61,9
Genotipo de alto riesgo		
No	33	39,3
Sí	51	60,7

CD4: recuento de linfocitos CD4/mm³; DE: desviación estándar; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a 42 pacientes infectados por VIH.

anal. De los pacientes con displasia leve, de significado incierto o ausencia (78), en aquellos en los que se identificó algún genotipo de alto riesgo se decidió realizar una segunda citología dirigida mediante anoscopia de alta resolución, que nos permitió identificar otros 17 casos de displasia moderada-severa, de los que 12 (70%) eran VIH.

Al realizar un primer estudio de asociación entre los hallazgos citológicos y el genotipado del VPH no se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre ambas herramientas de cribado. Sin embargo, un segundo estudio de concordancia relacionó la

Tabla 2
Análisis bivariado entre displasia anal y detección del virus del papiloma humano

	Primera displasia (n = 84)				p	Segunda displasia (n = 61)				p
	Ausencia, ASCUS leve		Moderada-severa			Ausencia, ASCUS leve		Moderada-severa		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
<i>Presencia de genotipo</i>										
Negativo	16	88,9	2	11,1	0,604	13	100,0	0	0,0	0,012
Positivo	62	93,9	4	6,1		31	64,6	17	35,4	
<i>Presencia de genotipo de bajo riesgo</i>										
Negativo	29	90,6	3	9,4	0,67	23	88,5	3	11,5	0,031
Positivo	49	94,2	3	5,8		21	60,0	14	40,0	
<i>Presencia de genotipo de alto riesgo</i>										
Negativo	31	93,9	2	6,1	1,00	22	100,0	0	0,0	0,001
Positivo	47	92,2	4	7,8		22	56,4	17	43,6	

ASCUS: lesión intraepitelial de significado incierto.

presencia de genotipo de alto riesgo con la de displasia moderada/severa ($p < 0,005$) (tabla 2).

Discusión

La NIA se trata de una entidad de reciente descripción, cuyo manejo diagnóstico y terapéutico está todavía por determinar. Sin embargo, el aumento de su incidencia en determinados grupos de riesgo, especialmente los pacientes con VIH, independientemente de sus hábitos sexuales, justificaría un programa de cribado¹².

La población analizada en nuestro estudio agrupa diferentes perfiles descritos en la literatura susceptibles de desarrollar displasia anal, dentro de los cuales siguen destacando los pacientes con VIH como principal diana a la que dirigir el cribado¹³.

Se identificó en la mayoría de la población de estudio la presencia de otras ITS, diferentes a las relacionadas con la infección por VPH, mayoritariamente sífilis, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, lo cual refuerza lo publicado por Vriend et al., que justifican desde un enfoque costo-efectivo el despistaje de otras ITS en todo paciente infectado por VIH con sospecha de displasia anal¹⁴.

Se obtuvo un elevado porcentaje de displasia anal y presencia de infección por VPH en los pacientes estudiados, tal y como reflejan otras series nacionales¹². Sin embargo, en nuestro estudio, la mayor proporción de casos de displasia de alto grado se obtuvo al realizar una segunda citología dirigida, infradiagnosticándose

casos de displasia severa en población infectada por VIH fundamentalmente, con genotipos de VPH de alto riesgo.

Los genotipos de alto riesgo fueron mayoritariamente el 16 y el 18, tal y como se describe en la literatura^{8,9}, lo cual podría justificar el uso profiláctico de la vacuna bivalente del VPH para prevenir teóricamente el aumento de la incidencia de infección por estos genotipos de alto riesgo^{15,16}.

En cuanto a la correlación entre los hallazgos citológicos y microbiológicos (genotipado VPH), esta puede ser variable. De acuerdo con lo descrito por otros grupos de trabajo, existe una elevada tasa de concordancia entre la presencia de múltiples genotipos de VPH de alto riesgo y la presencia de displasias de alto grado en grupos de riesgo como es la población infectada por VIH, fundamentalmente¹⁷⁻²⁰.

A la luz de nuestros resultados hemos constatado que existe asociación entre la presencia de genotipos de VPH de alto riesgo y la displasia de alto grado (moderada/severa) en la segunda citología dirigida, pero no en la primera a ciegas (fig. 1). Este hecho nos orienta a plantear si la técnica de despistaje basada en la toma de una citología anal a ciegas no fue lo suficientemente sensible para detectar aquellos casos de displasia anal o precisa de una curva de aprendizaje para optimizar sus resultados.

Aunque se ha descrito que la citología anal puede ser una herramienta útil en el cribado de la NIA en pacientes de riesgo, en concreto en infectados por VIH, también se ha constatado que

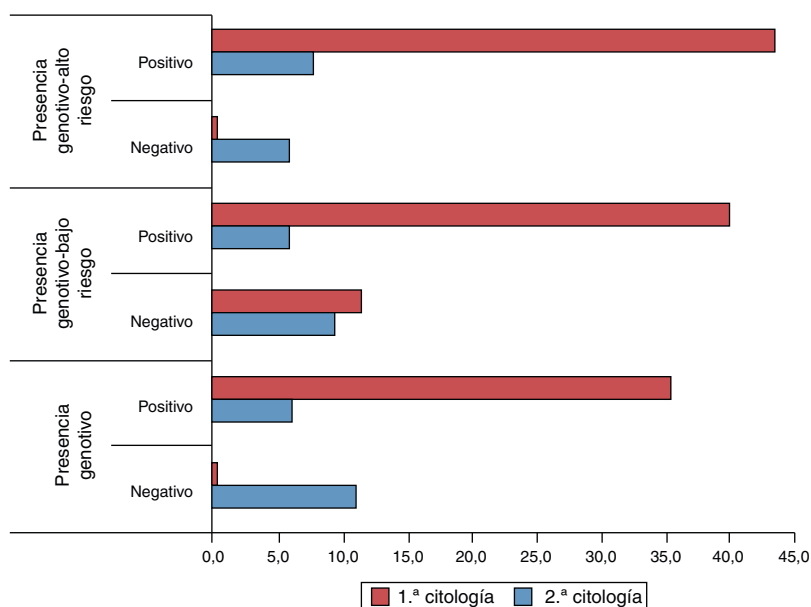


Figura 1. Porcentaje de displasia moderada-severa según la presencia de genotipos del virus del papiloma humano en la primera y segunda citología.

puede infradiagnosticar casos de displasia severa^{21,22}, siendo su sensibilidad inferior a la descrita en la citología cervical²³.

De acuerdo con lo descrito, y asumiendo que una primera citología anal a ciegas puede ser insuficiente e infradiagnosticar pacientes con displasia moderada-severa anal, es en estos casos donde la detección del VPH puede ser realmente útil, ya que aumentaría la sensibilidad del procedimiento. En aquellos casos donde la sospecha clínica de NIA sea alta y la citología anal a ciegas revele ausencia de displasia, o bien esta sea leve o de significado incierto, la presencia de un genotipo de alto riesgo debería orientar a la realización de una segunda citología dirigida por anoscopia de alta resolución.

Es por ello, por lo que las últimas corrientes posicionan la detección del VPH como la herramienta más sensible y específica en el despistaje de NIA⁷.

Además, la mayor parte de los casos de displasia moderada-severa infradiagnosticados en la primera citología eran VIH, lo cual reafirma que este grupo de riesgo debería ser la principal diana a la que dirigir los programas de despistaje de la NIA^{24–26}.

No podemos concluir que uno de los métodos diagnósticos sea superior al otro en términos de sensibilidad y especificidad, ya que el uso conjunto de ambas herramientas de cribado nos ha permitido poner de manifiesto una elevada presencia de displasia anal en pacientes de riesgo atendidos en nuestra área. La detección del VPH nos resultó especialmente útil para rescatar aquellos casos de displasia de alto grado con una primera citología anal a ciegas negativa o de bajo grado, en los que la presencia de un genotipo de alto riesgo nos orientó a realizar una segunda citología.

Por otra parte, la detección del VPH nos permitió seleccionar aquellos casos susceptibles de desarrollar NIA ya sea por sus antecedentes de VIH y/o relaciones receptivas anales con ausencia de infección por VPH, como de displasia anal, que teóricamente podrían beneficiarse de la vacunación, tal y como se ha reflejado en numerosos estudios en la literatura⁴.

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de un análisis retrospectivo con falta de seguimiento de aquellos pacientes con displasia de bajo grado o significado incierto con genotipo de bajo riesgo, a los que no se les realizó una segunda citología dirigida consecutiva.

Serían precisos futuros estudios de sensibilidad y coste-eficacia que comparen los diferentes procedimientos diagnósticos empleados en el cribado de la NIA y que contemplen la citología anal, la detección del VPH y la anoscopia de alta resolución no solo en población VIH, sino también en otros grupos de riesgo de desarrollar NIA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Autores colaboradores

Bosco Repiso Jiménez, Fernando Fernández Sánchez, Marta Frieyro EliceGUI, Teresa Fernández Morano, Teresa Pereda Salguero, Francisco Rivas Ruiz, Maximino Redondo Bautista, Magdalena de Troya Martín

Bibliografía

1. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: Review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS.* 2013;24:843–51.
2. Darwich L, Videla S, Cañadas MP, Piñol M, García-Cuyàs F, Vela S, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from HIV-infected men who have sex with men and men who have sex with women. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1043–52.
3. Hessol NA, Holly EA, Efrid JT, Minkoff H, Weber KM, Darragh TM, et al. Concomitant anal and cervical human papillomavirus infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. *AIDS.* 2013;27:1743–51.
4. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry MJ, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia among HIV-1-infected men screening for a multicenter clinical trial of a human papillomavirus vaccine. *HIV Clin Trials.* 2013;14:75–9.
5. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: A review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect.* 2005;81:142–6.
6. Davis TW, Goldstone SE, Chen G. Tolerability of anal dysplasia screening. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:404–8.
7. Moreau F, Fetouchi R, Micalessi I, Brejeon V, Bacon N, Jannes G, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus by real-time PCR assay. *J Clin Virol.* 2013;56:244–9.
8. Etienny I, Vuong S, Si-Mohamed A, Fléjou JF, Atienza P, Bauer P, Cytological Diaconesses Group. Value of cytologic Papanicolaou smears and polymerase chain reaction screening for human papillomavirus DNA in detecting anal intraepithelial neoplasia: Comparison with histology of a surgical sample. *Cancer.* 2012;118:6031–8.
9. Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Schwartz LM, Lorey TS, et al. A comparison of human papillomavirus genotype-specific DNA and E6/E7 mRNA detection to identify anal precancer among HIV-infected men who have sex with men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:42–9.
10. Membrilla E. Neoplasia intraepitelial anal: resultados de la aplicación de un protocolo diagnóstico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cir Esp.* 2009;85:365–70.
11. Simpson JA, Scholefield JH. Diagnosis and management of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *BMJ.* 2011;343:1004–9.
12. González C, Torres M, Benito A, del Romero J, Rodríguez C, Fontillón M, et al. Anal squamous intraepithelial lesions are frequent among young HIV-infected men who have sex with men followed up at the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS-HPV). *Int J Cancer.* 2013;133:1164–72.
13. Gaisa M, Sigel K, Hand J, Goldstone S. High rates of anal dysplasia in HIV-infected men who have sex with men, women, and heterosexual men. *AIDS.* 2014;28:215–22.
14. Vriend HJ, Lugnér AK, Xiridou M, Schim van der Loeff MF, Prins M, de Vries HJ, et al. Sexually transmitted infections screening at HIV treatment centers for MSM can be cost-effective. *AIDS.* 2013;27:2281–90.
15. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012;30:24–33.
16. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PK. HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: Current issues. *BMC Cancer.* 2012;12:398.
17. Torres M, González C, del Romero J, Viciano P, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P, et al. Anal HPV genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age and cytological status in a Spanish cohort (CoRIS-HPV). *J Clin Microbiol.* 2013;51:3512–20.
18. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, Coll J, Molina-López RA, Sirera G, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. *Sex Transm Dis.* 2013;40:611–8.
19. Mateos ML, Gabilondo G, Hellín T, Chacón J. Prevalence of high risk genotypes of human papillomavirus in anal samples from men who have sex with men with abnormal cytology in Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:780–1.
20. Giuliano A, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell A, de Sanjose S, Kruger Kjaer S, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008;10:17–28.
21. Betancourt EM, Wahbah MM, Been LC, Chiao EY, Citron DR, Laucirica R. Anal cytology as a predictor of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *Diagn Cytopathol.* 2013;41:697–702.
22. Repiso Jiménez JB, Frieyro-EliceGUI M, Padilla-España L, Palma-Carazo F, de la Torre Lima J, Rivas-Ruiz F. Anal intraepithelial neoplasia in a sexually transmitted diseases outpatient clinic: Correlation with cytological screening. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;28:658–61.
23. Roberts JM, Thurlow JK. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening tests. *Sex Health.* 2012;9:568–77.
24. Grant EJ, Javier JT, Kelley PA, Oliveri TL, Lopez LA. An approach to managing HPV-associated anal dysplasia. *JAAPA.* 2013;26:62–3.
25. Donà MG, Benevolo M, Vocaturo A, Palamara G, Latini A, Giglio A, et al. Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection. *BMC Cancer.* 2012;12:476.
26. Herranz-Pinto P, Sendagorta-Cudós E, Bernardino-de la Serna JI, Peña-Sánchez de Rivera JM. Anal carcinoma and HIV infection: Is it time for screening? *Rev Clin Esp.* 2014;214:87–93.