

CONSENSO NACIONAL DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER ANAL. 2017.

Auspicia: Sociedad Cubana de Coloproctología

Servicios participantes: Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”*. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”**. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Calixto García Iñiguez” ***. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” ****. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “Joaquín Albarrán” *****. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico de Camagüey “Manuel Ascunce Domenech” *****. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología*****. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) *****.

Editores: Coordinador: MSc. Dr. Yoel Y. Navarro Garvey. Profesor Asistente. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Coloproctología. Servicio de Coloproctología**.

MSc. Dra. Lázara Alacán Pérez. Profesor Auxiliar. Especialista de I y II Grado en Dermatología. Servicio de Dermatología*. Enf. Gral. Daisy Armenteros Navarro. Servicio de Coloproctología*. MSc. Dra. Idania Baladrón Castrillo. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Especialista de I y II Grado en Gineco-obstetricia*****. Dra. Mercedes Bandera Ramírez. Profesor Asistente. Especialista de I Grado en Coloproctología. Servicio de Coloproctología****. Dra. Ibis Eumelia Beltrán Pérez. Profesor Auxiliar. Especialista de I Grado en Coloproctología. Jefe de Servicio de Coloproctología**. Lic. Grettel Borrero Díaz. Licenciada en Cito-histopatología. Servicio de Anatomía Patológica *. Dra. Beatriz Barbara Brunet Flores. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Coloproctología. Servicio de Coloproctología ***. Dr. Cs. Virginia Capó de Paz. Profesor Titular y Consultante. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica *****. Dra. Naidy Curbelo Sevillano. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Coloproctología. Servicio de Coloproctología*. MSc. Dra. Ana Cristina Duque González. Profesor Auxiliar. Especialista de I Grado en Microbiología. Servicio de Microbiología*. MSc. Dra. Maika Figueredo Bernal. Profesor Asistente. Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Servicio de Anatomía Patológica *. Dra. Marysol González Quintana. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Medicina General Integral e Higiene y Epidemiología. Servicio de Higiene y Epidemiología. Dr.C. María Elena González Solares. Profesor Titular. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de I y II Grado en Coloproctología. Servicio de Coloproctología****. Dra. Rosío Beatriz Jiménez García. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Coloproctología. Servicio de Coloproctología*. Dr. Antolín López Corona. Jefe de Servicio de Gastroenterología. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Jefe de Servicio de Gastroenterología *. MSc. Dr. Francisco Fidel Llorente Llano. Profesor Auxiliar. Especialista de I y II Grado en Coloproctología. Jefe de Servicio de Coloproctología *. Dr. José Antonio Llovera Ruiz. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Coloproctología. Servicio de Coloproctología****. Dra. Lilié Martín Machado. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Anatomía Patológica. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica*. Dra. Suchel Lucía Morales Torres. Especialista de I Grado en Oncología Clínica. Servicio de Oncología*. Lic. Marusia Mulén Bra. Licenciada en Farmacia. Jefe del Departamento de Farmacia*. Dra. Sissi Rodríguez Suárez. Especialista de I Grado em Coloproctología. Servicio de Coloproctología**. MSc. Lic. Enf. Sonia Sandoval Granados. Profesor Asistente. Enfermera de Vigilancia Epidemiológica*. Dra. Inés María Sánchez Gay. Especialista de I Grado en Coloproctología. Servicio de Coloproctología***. MSc. Dra. Yordanka Torres Baez. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Coloproctología. Servicio de Coloproctología*****. Dr. Yailier Torres López. Profesor Instructor. Especialista de I Grado en Medicina Interna y Terapia Intensiva. Servicio de Medicina Interna. Lic. Enf. Daniuska Vidal Pacheco. Enfermera de Endoscopia. Servicio de Coloproctología*.

Involucra y es inherente a: Especialistas en Coloproctología, Anatomía Patológica, Epidemiología, Microbiología, Gastroenterología, Medicina Interna, Oncología, Dermatología, Ginecobstetricia, Médicos de familia, Licenciados en Farmacia y en Anatomía Patológica, así como enfermeros vinculados con estas ramas de las ciencias médicas.

Introducción

En la región anal (conducto anorrectal y margen anal) podemos encontrar lesiones producidas por la infección del virus del papiloma humano (VPH) que son consideradas predecesoras del cáncer anal (CA). Desde la década de los 60, y más adelante después de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los 80, se ha observado un incremento considerable de la infección anal por el virus del papiloma humano (IAVPH). La determinación de los grupos de riesgo es motivo de preocupación para su diagnóstico y seguimiento, por su relación directa con el CA.

Se clasifican estas lesiones displásicas de la región anal como neoplasia anal intraepitelial (NAI), precursoras del carcinoma epidermoide; análogo a lo que sucede con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en el cuello uterino en relación con el carcinoma escamoso cervical. Aparece como una progresión de lesiones displásicas intraepiteliales que se desarrollan en la unión escamocolumnar (zona de transición) de la región anal, que ocurren como consecuencia de la IAVPH. Se describen más de 120 genotipos de VPH, y entre ellos 35 considerados de bajo o alto riesgo oncogénico. Ejemplo: Genotipos de bajo riesgo: 5, 6,11,42,43,44. Genotipos de alto riesgo: 16,18,31,33,35,39,45,51,52.

El conocimiento de la biología y evolución natural del cáncer anal y de la NAI se basa en los estudios sobre las alteraciones del cuello uterino y su cribado, aunque existan diferencias en cuanto a su epidemiología y evolución natural.

Recientemente existen avances en cuanto a la patogenia del cáncer anal, con definición de sus lesiones precursoras y formas tempranas.

Sin embargo, persiste la preocupación sobre el diagnóstico tardío del cáncer anal con gran extensión local o a distancia, ya que en sus inicios presenta síntomas similares a los producidos por enfermedades benignas del orificio anal.

Epidemiología

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en los últimos tiempos, y es causa de los condilomas anales, la NAI y el carcinoma anal de células escamosas, los que son considerados progresión natural de un mismo proceso.

El interés por la infección por VPH comenzó después de la década de los 80s recientemente debido a la asociación con el VIH, y al aumento de la frecuencia en la población general. En Estados Unidos se estima que aproximadamente veinte millones de personas en algún momento de su vida pueden estar infectados por el VPH y serán capaces de transmitirlo. Además, cifras superiores al 75% de los adolescentes y adultos entre 15 y 49 años de edad se infectan por al menos un genotipo del virus, así como alrededor del 50% de las mujeres adquieren la infección en, al menos, un genotipo entre los tres a cinco años de iniciadas sus relaciones sexuales. De un veinte a un treinta por ciento llega a presentar infección mixta. Los datos sobre la prevalencia y la evolución natural de la NAI aún son escasos en la población general.

En diferentes estudios se demostró que la exposición a la infección por VPH por tiempo prolongado aumenta el riesgo de cambios histológicos que posibilitan la aparición del cáncer. La distribución global de los genotipos de VPH parece ser similar en muestras anales y cervicales.

La prevalencia de la NAI de alto grado aumenta por encima de los 40 años, aunque este aumento no es significativo y su progresión desde NAI tipo II o III hacia el cáncer invasivo podría tener más relación con las alteraciones genéticas acumuladas que por la inestabilidad cromosómica asociada a la infección persistente por VPH. De ser así, esto explicaría que no disminuya la incidencia del cáncer anal y cervical en enfermos con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el VIH.

La mayoría de los estudios indican que el TARGA tiene un escaso efecto beneficioso en el desarrollo de la NAI, pero solo estudió en aquellos hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH)-VIH positivos. En este grupo de pacientes la incidencia puede llegar a ser de 70-144/100 000 habitantes.

Hasta la fecha de la redacción de este documento los datos de incidencia se modificaron con relación a lo que se reportaba antes de 1980. El cáncer anal aparece a edades más tempranas, entre 25 y 45 años, y la incidencia es dependiente de la población de riesgo:

HSH - VIH positivos: incidencia creciente de 55-144 casos/100 000 pacientes/año.

CASOS	PREVALENCIA
HSH - VIH positivos	80%
HSH - VIH negativos	40%
Mujeres - VIH positivas	40-60%
Mujeres con NAI-VIH negativas	8%
Inmunosuprimidos por trasplantes	10-20 %

Los grupos de alto riesgo comprenden a: hombres y mujeres seropositivos al VIH, HSH-VIH negativos, y mujeres VIH negativas que practican el sexo anal. Otros posibles grupos de alto riesgo son: individuos con inmunodepresión marcada (trasplante, tratamiento esteroideo por tiempo prolongado, pacientes oncológicos con quimioterapia); mujeres con antecedentes de displasia o cáncer en región vulvar, vaginal o cervical, especialmente vulvar de alto grado; hombres y mujeres con lesiones verrugosas perianales.

Clasificación

Se usarán los criterios de la clasificación de BETHESDA del 2001 para las lesiones precursoras del cáncer según los criterios anatomopatológicos y la siguiente nomenclatura:

- **EPITELIO NORMAL:** células cilíndricas rectales pertenecientes al recto distal, células epidermoides metaplásicas de la zona de transición anal, células epidermoides no queratinizadas y células epidermoides anucleadas de la parte distal del conducto anal.
- **EPITELIO ANORMAL, si:**
 - ✓ CEASI: células epidermoides atípicas de significado incierto, pero no diagnósticas de LIEBG (lesiones intraepiteliales epidermoides de bajo grado), significado indeterminado.
 - ✓ CEANELAG: células epidermoides atípicas: no pueden excluir lesiones de alto grado.
 - ✓ LIEBG: lesiones intraepiteliales epidermoides de bajo grado.
 - ✓ LIEAG: lesiones intraepiteliales epidermoides de alto grado.

NAI neoplasia anal intraepitelial es el término más reciente para referirnos a:

- ✓ NAIBG lesión intraepitelial escamosa o epidermoide de bajo grado (LIEBG) NAI tipo I.
- ✓ NAIAG lesión intraepitelial escamosa o epidermoide de alto grado (LIEAG o carcinoma "in situ") NAI tipo II y tipo III.

Diagnóstico

- Anamnesis:
 - ✓ Síntomas: generalmente asintomático; sin embargo, en ocasiones pueden referir síntomas locales como prurito, ardor, sangrado, sensación de aumento de volumen, tenesmo y personas con estrés psicológico mantenido.
 - ✓ Antecedentes patológicos personales de infección por VPH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS), VIH.

- ✓ Factores de riesgo asociados: sexo no protegido, hombres y mujeres portadores del VIH, HSH-VIH negativos, mujeres VIH negativas con alto riesgo de adquisición de la infección VIH. Otros posibles grupos de alto riesgo son: individuos con inmunodepresión (trasplante, tratamiento esteroideo por tiempo prolongado, pacientes oncológicos con quimioterapia); mujeres con antecedentes de displasia o cáncer en región vulvar, vaginal o cervical, especialmente vulvar de alto grado; hombres y mujeres con lesiones verrugosas perianales.
- Examen físico:
 - ✓ Inspección y palpación de la región perianal, perineal y genitales externos.
 - ✓ Examen digital anorrectal (EDAR) con dedo de guante lubricado (lubricante hidrosoluble o lidocaína 2%). Buscar lesiones verrugosas, úlceras, cicatrices, fisuras, áreas induradas, zonas sensibles para el paciente, sobre todo las engrosadas y fijadas, ya que son altamente sospechosas de cáncer.
- **CITOLOGÍA ANAL:** Se realizará en la misma consulta del coloproctólogo a todo paciente con sospecha de IAVPH o considerado dentro de los grupos de riesgo.
 - ✓ El paciente debe evitar relaciones anales y enemas en las 24 horas previas a la toma de la muestra.
 - ✓ La citología permite tomar muestra del conducto anorrectal desde la parte proximal del conducto anorrectal hasta el margen anal.
 - ✓ La obtención de células permite la evaluación citopatológica por medio del Test de Papanicolau. Para ello se coloca al paciente en posición anterior en mesa proctológica o en la de Sims, separamos suavemente los glúteos. Se utiliza un aplicador o escobilla de dacron (*cytobrush*) humedecido en suero fisiológico y se introduce hasta la zona proximal del conducto anal (cuatro centímetros). Se realizan movimientos rotatorios de 360° suavemente, que favorecen el contacto con las paredes del conducto anorrectal y el margen anal con un movimiento espiral. La muestra se recoge con un movimiento rotatorio tangencial de una sola vez y se extiende sobre láminas portaobjetos, al menos en tres de ellas, y se fija con *cytospray* o alcohol al 96%.
 - ✓ Los resultados de la citología se informan como normal o anormal, en correspondencia con la clasificación de Bethesda.
 - ✓ Es necesario un citopatólogo experto y entrenado en citología anal, cuyo resultado se entregará en los 5 días posteriores a la toma de muestra.

Todo individuo con citología anal anormal debe de volver al especialista que le realizó la toma de muestra de citología para realizársele anoscopia de alta resolución (AAR) y biopsia de lesiones visibles.

La reacción en cadena para la polimerasa (PCR) a las muestras, está indicada solo en aquellos casos en que el especialista en Coloproctología necesite discernir el o los genotipos de VPH infectantes.

- **ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN:** El proceder permite observar con minuciosidad el conducto anorrectal, margen anal y piel perianal, para así determinar la presencia o ausencia de lesiones displásicas que pudieran estar asociadas a la IAVPH y definir las áreas para realizar la biopsia. Se realizará en consulta al recibir los resultados de una citología anal anormal.

Se coloca al paciente preferiblemente en posición proctológica. Es importante describir las lesiones de forma detallada y la localización. Se deberá emplear la localización horaria, en

la que coincide la hora doce con la posición posterior (cóccix), la hora seis con la posición anterior (relacionada con los genitales externos) y se delimitará en cuatro cuadrantes. Lo encontrado en el conducto anorrectal, margen anal y piel perianal se representará en un modelo.

Se coloca el anoscopio metálico o plástico transparente (de elección) bien lubricado en el conducto anal y después se retira el obturador del anoscopio.

PRIMERO: visión anorrectal simple, (se puede utilizar solución salina isotónica);

SEGUNDO: se inserta un aplicador con algodón humedecido en ácido acético al 3 o 5 % (exploración interna). Se retira el anoscopio y se deja el aplicador durante uno a dos minutos. Luego se extrae el aplicador para reinsertar el anoscopio y lentamente visualizar la zona de transformación anorrectal (línea escamocolumnar o zona de transición anorrectal) por medio de videoanoscopio, el cual permite grabar y/o fotografiar el procedimiento. Al retirar el anoscopio, cuando finaliza la exploración, se observará el margen anal que representa la transición de epitelio del conducto anorrectal a epitelio escamoso, y se continúa hacia la piel perianal, aproximadamente cinco centímetros alrededor de las márgenes del ano.

TERCERO: se realiza tinción con solución de Lugol por medio de un hisopo que se introduce en el conducto anorrectal y se mantiene por dos o tres minutos. Se identifican las lesiones Lugol negativas (no se tiñen del color amarillo ocre) donde hay mayor posibilidad de actividad neoplásica.

CUARTO: Es útil para observar la arquitectura vascular subepitelial.

QUINTO: Las zonas de acetoblanqueado nos ayudan a dirigir las biopsias.

SEXTO: Las áreas de NAI, CA, no captan el yodo, por lo que presentan un color amarillo claro.

En relación al patrón vascular:

Anoscopia de alta resolución: NORMAL o ANORMAL

NAI de bajo grado: las estructuras vasculares no son coalescentes, el epitelio displásico llena los pliegues y hendiduras del epitelio cilíndrico. Las estructuras vasculares se remodelan formando los vasos de punteado o de mosaico.

NAI de alto grado: se pueden observar campos rojizos separados por bordes blanquecinos denominado **mosaico inverso**.

En algunos casos de mosaico es posible ver vasos nuevos en crecimiento que corren paralelos a la superficie y con pocas capas celulares: los llamados **vasos atípicos**, que presentan patrones estriados y elongados, dilatados, abigarrados y sin ramificaciones. Estos vasos atípicos también pueden estar en relación con afecciones como inflamación, efecto postradiación, condiloma o epitelio normal. Los vasos verrugosos forman bucles y con frecuencia se asocia a papilas verrugosas.

✓ Punteado

✓ Patrón en mosaico

✓ Vasos estriados

✓ Vasos atípicos

✓ Vasos verrugosos

Los contornos de las lesiones pueden ser planos, ligeramente elevados por engrosamiento del epitelio con granularidad o micropapilas asociadas o elevadas.

✓ Planas

✓ Ligeramente elevadas

✓ Elevadas (verrugosas)

- **BIOPSIA:** se tomarán muestras de todas las lesiones acetoblancas, con presencia de puntillado, mosaico o vasos atípicos. Si éstas se encuentran por debajo de la línea dentada o pectínea, entonces se debe infiltrar con lidocaína y epinefrina 1: 100 000. La biopsia se realiza mediante toma de muestra por sacabocados sobre las lesiones acetoblancas y

lugol negativas. Para el control de la hemostasia se puede introducir a fondo el anoscopio durante tres a cuatro minutos, mediante compresión directa con gasa, aplicación directa con solución de Monsel o electrocoagulación (en caso excepcional). La muestra se envía al departamento de Anatomía Patológica en formol al 10%. Si es necesario, entonces referir para cirugía mayor. (Estos resultados deben ser recibidos en un periodo menor de 30 días de la 1ra consulta).

LA COMPLEMENTARIEDAD ENTRE LA CITOLOGÍA, LA ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN Y LA HISTOLOGÍA PERMITIRÁN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO.

Tratamiento

El tratamiento debe establecerse en dependencia de los resultados de la biopsia, en la misma consulta, inmediatamente al conocerlo o en el salón de operaciones, en un periodo menor a 45 días de la 1ª consulta.

- Profilaxis

Educación para la salud:

Evitar la promiscuidad y las relaciones desprotegidas.

Cribado de los grupos de riesgo.

Cumplimiento de las medidas de bioseguridad por el personal médico y paramédico.

- Específico

No se considera necesario tratar la NAI de bajo grado, salvo que el paciente presente síntomas o gran ansiedad al respecto. Se le debe realizar seguimiento y orientaciones sobre el estilo de vida. Sin embargo, se recomienda tratar la NAI de alto grado, con el fin de evitar la progresión a un carcinoma invasor, excepto en el caso de que la afectación sea tan extensa que su tratamiento pueda derivar en complicaciones mayores que la enfermedad.

El tratamiento puede abordarse mediante compuestos de aplicación tópica, intralesional o ablativos.

Ablación química:

Tópicos:

Tricloroacético al 80 o 90%

Podofilina al 25%

Intralesional:

Interferones (alfa, beta, gamma)

Ácido dicloroacético

Podofilotoxina al 0.5%

Cidofovir

5 FU

Imiquimod crema al 3.75% o al 5% (solo en lesiones del margen anal y perianales)

Polpyphenon E sinecatechins 15% (te verde)

Ablación física:

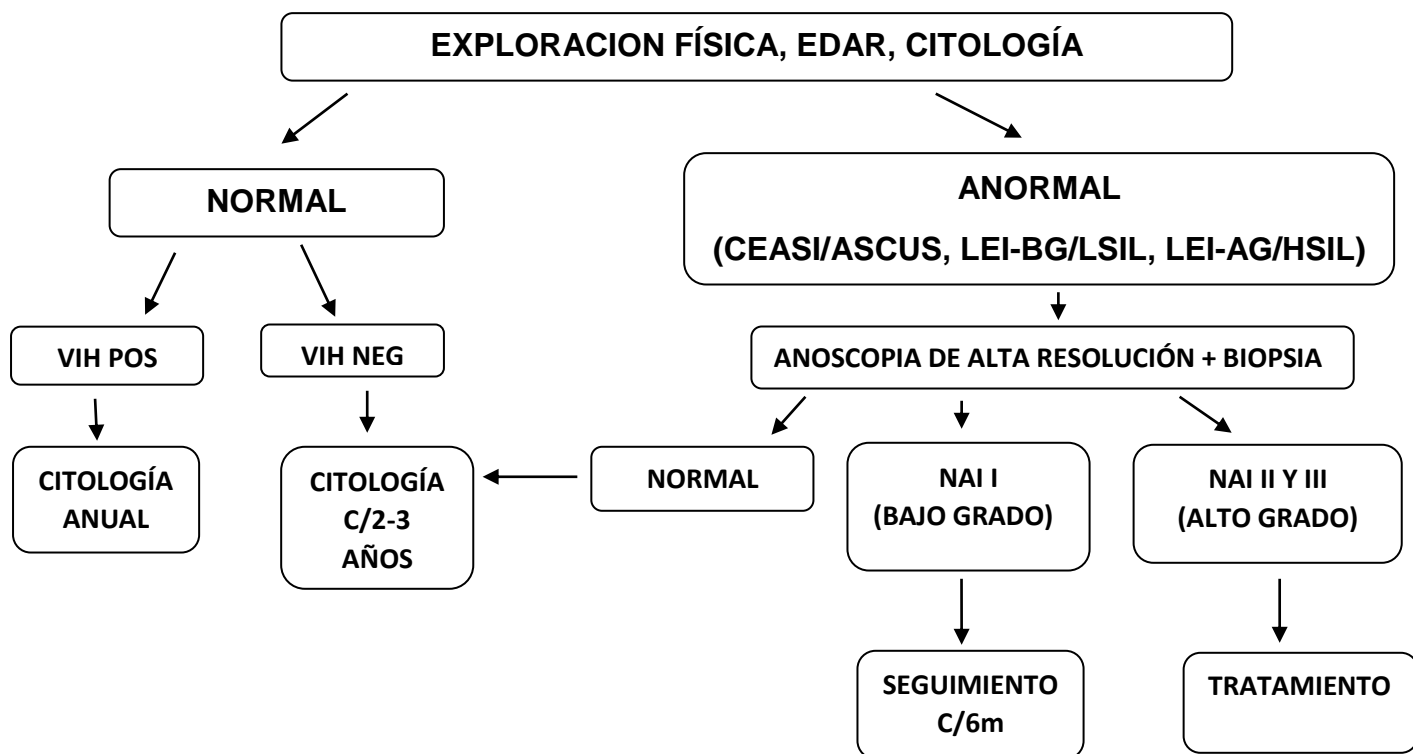
- Tratamiento quirúrgico
- Electrocauterización
- Crioterapia
- Coagulación infrarroja
- Láser

Otras opciones de tratamiento:

- Terapia fotodinámica (ácido 5 aminolevulínico)
- Inmunoterapia intralesional (vacuna Mycobacterium welchi)
- Terapia génica.

Seguimiento

No existe un esquema universal de seguimiento de las lesiones precursoras del cáncer anal, y la mayoría de los autores se basan en el propuesto por Dr. J.M. Palefsky.



CEASI/ASCUS – células escamosas atípicas de significado indeterminado/siglas en inglés

LEI-BG/L-SIL – lesión escamosa intraepitelial de bajo grado/siglas en inglés

LEI-AG/H-SIL – lesión escamosa intraepitelial de alto grado/siglas en inglés

NAI 1 (BG)/LSIL-AIN 1 – neoplasia anal intraepitelial de bajo grado/siglas en inglés

NAI 2 y 3 (AG)/HSIL-AIN 2 y 3 – neoplasia intraepitelial anal de alto grado/siglas en inglés

AAR/HRA – anoscopia de alta resolución/siglas en inglés

EDAR/DARE- examen digital anorrectal/siglas en inglés

Algoritmo adaptado del Dr. JM. Palefsky (Chin-Hong PV, Palefsky JM), 2005.

Algunas recomendaciones

Si el paciente se encuentra en los grupos de alto riesgo por sus antecedentes patológicos personales y la AAR es negativa, el seguimiento será anual por citología.

Si la citología está alterada por lesión de bajo grado y AAR negativa, realizar seguimiento por citología cada seis meses.

Si la citología está alterada por lesión de alto grado y AAR negativa, repetir citología y AAR en seis meses.

Los pacientes con una exploración digital rectal normal, citología anal negativa y sin lesiones en la AAR se consideran sin alteraciones en la exploración y sin evidencia de neoplasia anal. Se debe recomendar a los pacientes realizar vigilancia periódica con pruebas de cribado según su estado inmunitario y su riesgo de exposición al VPH. En HSH-VIH negativos sin antecedentes de lesión intraepitelial anal, se debe recomendar citología cada dos a tres años. En individuos VIH positivos debería realizarse cribado anual.

Los pacientes VIH negativos con CEASI en la citología anal y un EDAR normal sin lesiones en la AAR deben revisarse una vez al año. Si es VIH positivo, la revisión será cada seis meses.

En los pacientes con CEANELAG en la citología o en la biopsia con presencia de células epidermoides atípicas no se pueden excluir lesiones de alto grado. Se debe realizar seguimiento cada cuatro a seis meses. La evolución natural de esta lesión se desconoce, aunque en estos pacientes se prefiere seguimiento a tratamiento.

A los pacientes con lesiones verrugosas de gran tamaño o sintomáticas se les debe ofrecer la posibilidad de tratamiento. El seguimiento debe individualizarse en función del estado inmune del paciente y de su respuesta al tratamiento.

Si citología con lesiones de alto grado y EDAR normales se impone la AAR.

Si hay discordancia entre citología y AAR, a los seis meses se repetirá el EDAR, la citología y la AAR.

Los pacientes con NAI de alto grado confirmada con biopsia deben ser tratados independientemente de su estado inmunitario. Esta actuación se considera la más eficaz para la prevención del cáncer. Un número reducido de pacientes progresará desde unas lesiones de alto grado a cáncer invasivo, pero hasta la fecha se desconocen los factores de su progresión y, por tanto, no pueden identificarse los individuos en los que la lesión progresará.

Los pacientes con exploración sospechosa de cáncer anal a los que no se les realiza biopsia en la consulta, se les realizará el proceder en el quirófano bajo anestesia regional.

SIGNOS DE SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER.

Lesiones perianales extensas con ulceración, lesiones ulceradas con alteraciones vasculares y lesiones dolorosas focalmente.

Al EDAR, engrosamiento, induración, masa anorrectal.

Bibliografía Consultada

- Aguiar C.; Jaumandreu S.; Álvarez Santín C.; Rodríguez Álvarez M.C.; Ortega C.; Lesiones rectoanales por VPH, diagnóstico mediante PAP anal y anoscopía de alta resolución con biopsias. Primera serie en Uruguay. *Revista Médica Uruguay* 31. 2015.
- Apgar BS, Brotzman GL, y Spitzer M. *Colposcopia. Principios y Práctica*. Segunda edición. Elsevier España, S.L. Cap 23. 2009. 451.
- Ayala, S., María, A., Ortiz, L., Paredes, C., Pérez, M.A., Vázquez, L., Villalba, A., Baruja, V., Anal intraepithelial neoplasia. *DEL NACIONAL* 6, 2014. 28–37.
- Banerjee, R., Roxin, G., Eliasziw, M., Joseph, K., Maclean, A., Buie, W.D., Doll, C., The prognostic significance of pretreatment leukocytosis in patients with anal cancer treated with radical chemoradiotherapy or radiotherapy. *Dis. Colon Rectum* 56, 2013. 1036–1042. doi:10.1097/DCR.0b013e31829ab0d4
- Bejarano P. A., Boutros M., Berho M., Anal Squamous Intraepithelial Neoplasia. *Gastroenterology Clinics of North America* 42, 2013. 893–912.
- Berkowitz RP; 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 122 (2 Pt 1), 2013 393.
- Bornstein J, et. al. 2012. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. *AMATGI* III.
- Castle, P.E., Smith, K.M., Davis, T.E., Schmeler, K.M., Ferris, D.G., Savage, A.H., Gray, J.E., Stoler, M.H., Wright, T.C., Ferenczy, A., Einstein, M.H., Reliability of the Xpert HPV assay to detect high-risk human papillomavirus DNA in a colposcopy referral population. *Am. J. Clin. Pathol.* 143, 2015. 126–133. doi:10.1309/AJCP4Q0NSDHWIZGU
- Charúa-Guindic, L., Esquivel-Ocampo, E.A., Villanueva-Herrero, J.A., Jiménez-Bobadilla, B., Muñoz-Cortés, S.B., Leal-Tamez, M., Avendaño-Espinosa, O., La neoplasia intraepitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos. *Rev Gastroenterol Mex* 74, 2009. 195–201.
- 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
- Craston R. D., Baker J. R., Liu Y., Wang L., Elishaev E., Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sexually transmitted diseases* 41, 2014. 420–426.
- Crosignani P, et. al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination | *BMC Public Health* 11, 2013; 642
- Dona J., Campbell, C. M. P., Messina, J. A., Stoler, M. H., Lin, H. Y., Human papillomavirus virus (HPV) genotype-and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV Infection in Men (HIM) Study. *Journal of Infectious Diseases* 211, 2015. 1060–1067.
- 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.
- FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [WWW Document], n.d. URL <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm> (accessed 5.30.16).
- Fox P. A., et.al., A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on

HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS* 24, 2010. 2331–2335.

- Friendlander M. A., Stier E., Lin O., Anorectal Cytology as a Screening Tool for Anal Squamous Lesions. Cytologic, Anoscopic, and Histologic Correlation. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 2004. 102.
- García-Espinosa, B.; Moro-Rodríguez, E.; Álvarez-Fernández, E. Human papillomavirus genotypes in human immunodeficiency virus-positive patients with anal pathology in Madrid, Spain | *Diagnostic Pathology* [WWW Document]. URL <http://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-8-204> (accessed 5.30.16).
- Goon, P., et.al., High resolution anoscopy may be useful in achieving reductions in anal cancer local disease failure rates. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015. 24, 411–416. doi:10.1111/ecc.12168
- Gupta, et al.: Cancers of anal canal. *International Journal of Medical Science Research and Practice*, Vol 2, Issue 2, 2015, 58-65
- Herranz Pinto P. F., Prevalencia y factores de riesgo de la neoplasia intraepitelial anal en una cohorte de pacientes infectados por VIH. (Doctoral). Facultad de Medicina Univesidad Autónoma, Madrid. 2012.
- Herranz Pinto P. et. al., Carcinoma anal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: ¿es la hora del cribado? *Rev Clin Esp.* 214 (2). 2014, 87-93
- Hidalgo-Tenorio C, et. al., The Role of Polymerase Chain Reaction of High-Risk Human Papilloma Virus in the Screening of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in the Anal Mucosa of Human Immunodeficiency Virus-Positive Males Having Sex with Males. 2015. [WWW Document]. URL <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123590> (accessed 6.1.16).
- Hoff et al., Pathology of Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 26 2017. 57–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.013>
- Iribarren-Díaz M., Ocampo A., Gonzalez-Carrero J., Consideraciones prácticas de la anoscopia de alta resolución en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 32. (10) 2014. 676-680 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.07.017>
- León Arias J, Ruiz Cabezas J.C, Anoscopia de Alta Resolución: una ayuda para evitar recidivas o fallas en el tratamiento de lesiones por VPH. *Revista Científica Colposcopia* 3. 2011.
- Llorente Llano F. F. Prevalencia de la infección anal por el virus del papiloma humano. Servicio Coloproctología 2010-2013. Tesis para optar por el título académico de master en enfermedades infecciosas. Hospital universitario clinico quirúrgico “Cmdte. Manuel Fajardo”. La Habana, 2014.
- Machalek, D. A. 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* 13, 2012. 487–500.
- Membrilla-Fernández E. et. al. Neoplasia intraepitelial anal: resultados de la aplicación de un protocolo diagnóstico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cirugía Española* 85. 2009. 365-370.
- Navarro Garvey Y.Y. Coinfecciones anorrectales en pacientes adultos con diagnostico de VIH/sida. Tesis para optar por el título académico de máster en enfermedades infecciosas. Hospital universitario clínico quirúrgico “Salvador Allende”. La Habana.

- Nelson V.M., Benson III A.B., Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 26. 2017. 9–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.07.001>
- Orchard M., Roman A, Parvaiz A. C., Anal intraepithelial neoplasia--is treatment better than observation? *International Journal of Surgery* 11, 2013. 438–441.
- Padilla-España L., Millán Cayetano J. F., García Montero P., FR-Detección de genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano: una herramienta útil en el cribado de neoplasia intraepitelial anal de alto grado. *Actas Dermosifiliográficas*. 2015. 106.
- Palefsky J. M., Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS* 8 (3) 1994. 283-95
- Pettit, L., et al., Can radiobiological parameters derived from squamous cell carcinoma of the head and neck be used to predict local control in anal cancer treated with chemoradiation? *Br J Radiol* 86, 2013. 201- 203.
- Pineda, C.E.; Berry, J.M.; Jay N.; Palefsky J.M.; Welton, M.L.; High Resolution Anoscopy in the Planned Staged Treatment of Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Negative Patients. *Journal Gastrointestinal Surgery*. 2007. 1410-1418
- Richel O, et. al. One lesion, One virus: individual components of High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive Men contain a single HPV type. *J. Infect. Dis.* ; 210 (1); 2014, 111-20
- Rodríguez-Wong U., Medina R., Virus del papiloma humano y carcinoma epidermoide anal. *Revista Hospital Juárez de México* 73, 2016. 51–55.
- Sirera, G., Videla, S. Cribado de la neoplasia intraepitelial anal. *Med Clin (Barc)*. 142 (4) 2014 150–152
- Blanco O, Soto Y, Blanco B, Acosta S, Capó de Paz V, Toledo ME. Detección y tipificación de papilomavirus humano en lesiones condilomatosas anogenitales de hombres cubanos seropositivos al VIH-1. *Rev Biomed* 2011; 22:21-30.
- Limia et al. Human papillomavirus infection in anal intraepithelial lesions from HIV infected Cuban men. *Infectious Agents and Cancer*; (2017) 12:5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240437/>
- Detección temprana de la displasia anal con citología (PAP) y anoscopía de alta resolución (AAR) en la población de riesgo: experiencia inicial. 6. *Revista Argentina de Coloproctología* 26, 2015. 12–16.
- E. Carranza, La Hemostasia en Cirugía dermatológica. *Folia Dermatológica Peruana* 11. 2000.
- Fléjou, J.-F., An update on anal neoplasia. *Histopathology* 2015. 66, 147–160. doi:10.1111/his.12574
- High Grade Squamous Intra-epithelial Lesions (HSIL) in New Zealand | National Screening Unit [WWW Document], n.d. URL <https://www.nsu.govt.nz/publications/high-grade-squamous-intra-epithelial-lesions-hsil-new-zealand> (accessed 5.30.16).
- Infecciones por papilomavirus y otras viriasis genitales. *Protocolo asistencial*, nº 52, 2002. . *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 45, 177–182.
- J L Fernández Serrano, Castro Santiago, Fernández Morillo, Bazan Hinojo, Casado Maestre, Sánchez Ramírez, López Zurera, Pérez Gomar, 2013. Lesiones intraepiteliales anales: opciones de “screening” y tratamiento. *Cirugía Andaluza* 24.
- J. Ojeda Ortiz, J. Ojeda Pólito, 2013. Imagen colposcópica de un experto y revisión temática. Neoplasia intraepitelial anal. *Archivos médicos de actualización en tracto genital inferior* Año V.

- M.V. Bravo Violeta, E. Abreu Griego, L. Marqueta Marqués, L. Muñoz Hernando, A. Díez Alvarez, C. Alvarez Conejo, E. Lorenzo Hernando, JS. Jiménez López, 2011. La infección anal por HPV. Revisión de la literatura. Implementación de un Protocolo de cribado. Experiencia en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (España). Revista Científica Colposcopia 3.
- Moscicki et al. Screening for Anal Cancer in Women, Journal of Lower Genital Tract Disease Volume 19, Number 3, Supplement 2, July 2015.
- Ocampo A, Iribarren M, Longueira R, Labajo L, Rodríguez S, Pazos MC, Rivera A, 2015. Correlación entre presencia de VPH, citología e histología anal en varones HSH VIH positivos. Comunicaciones Orales 76.
- Victor Manuel Vargas-Hernández, Ulises Rodríguez-Wong, 2012. La colposcopia en neoplasia intraepitelial vulvar, vaginal y anal. Rev Hosp Jua Mex 79.
- Wilson Martín Agüero Echeverría, 2013. Vaccination for the Human Papillomavirus. 40.