¿Permiten la citología, el genotipado y la anoscopia de alta resolución establecer un protocolo para la detección precoz del carcinoma epidermoide de canal anal en población de riesgo?

Rocío Franco-Herrera^{1,2}, Marta Cuadrado-Ayuso^{1,2}, Alejandro Sánchez-Arteaga^{1,2}, David Alías-Jiménez^{1,2}, Jaime Ruíz-Tovar^{1,2} y Jesús Lago-Oliver^{1,2}

Do cytology, genotyping, and high resolution anoscopy allow to establish a protocol for early detection of squamous cell carcinoma of the anal canal in risk population?

Introduction: The incidence of anal cancer has increased in recent years. It is mediated by HPV and preceded by precancerous changes, raising the possibility of directing preventive efforts towards high-risk groups. The indication of screening remains controversial and which methods would be the ideal ones. **Objective:** To validate the screening tests established actually, comparing it with the biopsy considered as the "gold standard". **Materials and Methods:** A cross-sectional study was performed, with prospective data collection in a cohort of VIH+ patients, who have male homosexual anal relations, belonging to Gregorio Marañón and Infanta Leonor Hospitals in a period of 2 years. **Results:** A total of 179 patients were selected with 286 visits to the screening Outpatient Clinic in which 3 parallel screening tests were performed (anal cytology, HPV genotyping and high resolution anoscopy (AAR) with a biopsy directed on a suspicious or random area). The sensitivity and specificity for the detection of high-grade dysplasia and cancer and their degree of agreement with the biopsy was as follows: cytology 3.23%/94.43% (k: 0.03), high HPV genotyping. risk 90.32%/27.45% (k: 0.05), AAR 32.26%/87.45 (k: 0, 17), the diagnostic accuracy of the three tests being very low. **Conclusion:** Cytology shows a very low diagnostic accuracy compared to the genotype that represents the highest one. In light of our results, clinical protocols as they are currently being developed should be abandoned.

Key words: anal cáncer; high resolution anoscopy; cytology; human papilloma virus; genotyping; biopsy.

Resumen

Introducción: El cáncer anal ha experimentado un aumento de incidencia en los últimos años. Está mediado por el VPH y precedido de cambios precancerosos planteando la posibilidad de dirigir los esfuerzos preventivos hacia los grupos de alto riesgo. Sigue siendo controvertida la indicación de cribado y los métodos de detección ideales. Objetivo: Validar las pruebas de cribado implementadas en la actualidad comparadas con la biopsia como "gold standard". Material y Métodos: Estudio transversal con recogida de datos prospectiva, en una cohorte de hombres VIH+ que tienen sexo con hombres, pertenecientes al Hospital Gregorio Marañón e Infanta Leonor en un periodo de 2 años. Resultados: Se seleccionaron 179 pacientes con 286 visitas a la consulta de screening en las que se llevaron a cabo 3 pruebas de cribado en paralelo (citología anal, genotipado del VPH y anoscopia de alta resolución (AAR) con toma de biopsia dirigida sobre zona sospechosa o aleatoria). La sensibilidad y especificidad para la detección de displasia de alto grado y cáncer y su grado de concordancia con la biopsia fue la siguiente: citología 3,23%/94,43% (k: 0,03), genotipado de VPH de alto riesgo 90,32%/27,45% (k: 0,05), AAR 32,26%/87,45 (k: 0, 17) siendo el rendimiento diagnóstico de las tres pruebas muy bajo. Conclusión: La citología presenta un rendimiento diagnóstico muy bajo comparado con el genotipado que representa el mayor. A la luz de nuestros resultados, los protocolos clínicos tal y como vienen desarrollándose en la actualidad deberían de ser abandonados.

Palabras clave: cáncer anal; anoscopia de alta resolución; citología; virus del papiloma humano; genotipado; biopsia.

'Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Madrid. 'Doctorando Universidad Rey Juan Carlos de Madrid, Departamento de Anatomía Humana. Madrid, España.

Recibido el 23 de enero de 2018 y aceptado para publicación el 14 de marzo de 2018.

Correspondencia a:

Dra. Rocío Franco-Herrera rociofherrera@gmail.com

Introducción

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es la lesión precursora del carcinoma escamoso anal. La incidencia de NIA es baja en la población general, pero su incidencia aumenta particularmente entre hombres VIH+ que tienen sexo con hombres (HSH)¹. Por lo tanto, la detección de NIA y de cáncer anal precoz, así como, el tratamiento de estas lesiones se ha considerado en población de alto riesgo en los últimos tiempos implementándose una gran variedad de protocolos clínicos².

La carcinogénesis es un proceso gradual determinado por la presencia del VPH. Se requieren cambios genéticos y citológicos para que se lleve a cabo. El proceso comienza por la infección persistente del VPH, secundariamente, daños genéticos contribuyen a la transformación de células normales a cancerosas, aunque faltan datos para conocer con exactitud este proceso a nivel del canal anal³.

Se acepta que la evolución es similar a la del cáncer de cérvix. Sin embargo, la historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical y anal es diferente y el motivo de esta diferencia puede ser debido a las diferencias anatómicas, fisiológicas (actividad hormonal) e inmunológicas entre ambas localizaciones⁴. En el cuello del útero, la regresión y las tasas de progresión para cada grado de lesión cervical han sido caracterizadas⁵. Sin embargo, poco se sabe hasta la fecha sobre la historia natural a largo plazo de lesiones intraepiteliales escamosas anales.

A pesar de la evidencia disponible, actualmente, sigue siendo controvertida la indicación de cribado y cuáles serían las mejores pruebas diagnósticas para la realización del mismo.

Hasta la fecha la mayoría de los protocolos clínicos implementados parten de la toma de citología anal a ciegas, y biopsia guiada por AAR en un segundo tiempo en los casos en los que la citología demuestre displasia o atipias en células escamosas de significado incierto, como apoya el grupo de Palefsky, con gran experiencia acumulada en este campo⁶. Existen ya, varios estudios que demuestran la escasa correlación entre la citología como prueba de cribado y la biopsia como "gold standard" de diagnóstico^{7,8} creándose la necesidad de validar estas pruebas con respecto a la biopsia.

En este marco y como consecuencia de la mala correlación obtenida entre las distintas pruebas de cribado, en este estudio nos planteamos como objetivo validar cada una de las mismas comparándolas con la biopsia.

Material y Métodos

Estudio transversal prospectivo en una cohorte de pacientes varones VIH+ que tienen sexo con hombres pertenecientes al Hospital Gregorio Marañón e Infanta Leonor en un periodo de 2 años (1 de enero de 2013 - 31 de diciembre de 2014). Se seleccionaron 179 pacientes con 286 visitas a la consulta de *screening* en las que se llevaron a cabo 3 pruebas de cribado en paralelo, asumiendo primera visita y revisiones. Todos los pacientes en los que se detectó displasia de alto grado o cáncer, salieron del protocolo para tratamiento.

Cada paciente remitido a consulta seguía el siguiente protocolo diagnóstico: Exploración proctológica, citología anal y AAR con toma de biopsia guiada de lesiones sospechosas y en caso de no haberlas una biopsia aleatoria. La citología se llevó a cabo mediante cepillado circunferencial y envío en medio líquido. Las muestras fueron informadas según el sistema de Bethesda⁹ y se establecieron 4 categorías: Normal, ASCUS, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, alto grado.

Las AAR se llevaron a cabo por un mismo cirujano general. Las lesiones se clasificaron según sus características morfológicas y tintoriales tras la aplicación secuencial de ácido acético al 3% y lugol en 5 categorías: Normal, bajo riesgo de displasia, riesgo intermedio, riesgo alto y lesión sospechosa de cáncer.

Finalmente, se realizó la toma de biopsia de la zona sospechosa de malignidad, y en caso de no existir se tomó biopsia al azar. La biopsia fue clasificada en 4 categorías: Normal, bajo grado de displasia, alto grado de displasia y cáncer.

La detección del VPH se realizó en la muestra de citología mediante captura de híbridos y el genotipado del virus mediante PCR. Los genotipos del VPH identificados, fueron clasificados en dos grupos en función de su implicación en la carcinogénesis: Alto riesgo y bajo riesgo, considerando de alto riesgo: (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70).

Las revisiones de los pacientes se establecieron en función de los resultados de citología y biopsia: Pacientes con ambas pruebas negativas, revisión anual, con displasia de bajo grado concordantes, revisión en 6 meses, displasia de alto grado concordantes, tratamiento y revisión en tres meses, y ante discordancia, se seleccionó la prueba con el resultado de mayor gravedad.

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para

524 Rev Chil Cir 2018;70(6):523-528

cualitativas. Se valoró la concordancia entre los resultados dicotomizados de la citología, genotipado y AAR frente al resultado de la biopsia de alto grado y cáncer mediante el índice Kappa junto con medidas de rendimiento diagnóstico. Para la comparación del rendimiento diagnóstico de las 3 pruebas de *screening* en función del resultado obtenido en la biopsia se calcularon y compararon las áreas bajo la curva de cada una de las variables. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.21.0.

Resultados

Se analizaron los resultados correspondientes a 179 pacientes que acudieron en 286 ocasiones a la consulta realizándose en paralelo las pruebas de cribado: citología, genotipado y AAR con toma de biopsia. La edad media fue de 45,7 años.

En relación a los resultados obtenidos, el 14,7% de las AAR mostró un resultado de riesgo alto o lesión sospechosa de cáncer.

Respecto a la citología, en el 82,2% de los casos el resultado fue normal, sólo en un 1,7% se detectaron lesiones de alto grado, un 10,8% ASCUS y un 5,2% lesiones de bajo grado.

Finalmente en la biopsia, el 9,8% de los casos correspondían a lesiones con alto grado de displasia y un 1% de cáncer (Tabla 1).

Los 5 VPH más frecuentes fueron: VPH 16 (24,5%), VPH 44 (21,7%), VPH 68 (19,2%), VPH 52 (18,5%) y VPH 62 (16,1%). La mediana del número de genotipos positivos por paciente fue de 3. En relación a los genotipos de alto riesgo, en el 74,5% de los casos se detectó la presencia de alguno de ellos. La mediana del número de genotipos positivos de alto riesgo por paciente fue de 1 (RIC: 0-2).

Al relacionar la presencia de algún VPH positivo con el resultado de la biopsia observamos que en las biopsias con resultado de alto grado/cáncer, en el 100% de los casos se detectó algún VPH positivo, mientras que en el grupo de normal/bajo grado este porcentaje fue del 83,5% (p = 0,012).

Cuando el resultado de la biopsia fue presencia de cáncer o displasia de alto grado, en el 90,3% se detectó algún VPH positivo de alto riesgo, mientras que en el grupo de normal/bajo grado este porcentaje fue del 72,5% (OR: 3,53; IC 95%: 1,04-11,99).

Los pacientes que presentaron un resultado en la biopsia de alto grado/cáncer tuvieron una mediana superior de genotipos de VPH positivos de alto riesgo (mediana: 2; RIC: 1-3) frente al grupo de resultado de la biopsia normal/bajo grado (mediana: 1: RIC: 0-2).

Respecto a la AAR observamos que de las 67 AAR clasificadas como normales, 41 (61%) tenían algún grado de displasia en la biopsia. Para el estudio de concordancia de los resultados se agruparon para la AAR en (Normal /Bajo/Intermedio riesgo de displasia; Alto riesgo/Sospecha de cáncer), y para la biopsia (Normal/Bajo grado de displasia; Alto grado de displasia/Cáncer).

El porcentaje de acuerdo global fue del 81,47%, pero el grado de concordancia medido mediante el índice kappa fue muy bajo 0,17 (0,02-0,32). La sensibilidad fue de 32,26%, y la especificidad de 87,45%.

En función de la prevalencia obtenida en nuestro estudio (10,8) el VPP es de 23,81% (IC 95%:9,74-37,88) y el VPN es de 91,39% (IC 95%:87,67-95,12). La razón de verosimilitud (RV+) pone de manifiesto que una AAR positiva (Alto/Sospecha de cáncer) es 2,6 veces más frecuente en casos con resultado en la biopsia positivo (alto/cáncer) indicando el bajo rendimiento de la AAR (Tabla 2).

De las 235 citologías clasificadas como normales, 20 tienen displasia de alto grado en la biopsia, y más de la mitad, 131 (56%) algún grado de displasia.

De los 3 cánceres de la serie, 1 fue clasificado por la citología como displasia de bajo grado, otro como ASCUS y otro como alto grado (Tabla 3).

Tabla 1. Resultados en cada una de las pruebas de screening (n = 286)

Variable	n (%)
Anoscopia	
Normal	67 (23,4)
Bajo riesgo	118 (41,3)
Riesgo intermedio	59 (20,6)
Riesgo alto	40 (14,0)
Lesión sospechosa de cáncer	2 (0,7)
Citología	
Normal	235 (82,2)
Bajo grado	15 (5,2)
Alto grado	5 (1,7)
ASCUS	31 (10,8)
Biopsia	
Normal	117 (40,9)
Bajo grado	138 (48,3)
Alto grado	28 (9,8)
Cáncer	3 (1,0)

Rev Chil Cir 2018;70(6):523-528 **525**

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de la	pruebas de cribado frente a la	bionsia (prueba de referencia)
Tubiu 2. Itenuimiento uiugnostico ue i	pruebus de cribudo frente a la	biopsia (praeba de referencia)

Prueba (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	RV +	RV -
AAR	32,26 (14,19-50,33)	87,45 (83,19-91,71)	23,81	91,39	2,57 (1,40-4,70)	0,77 (0,60-0,99)
Citología	3,23 (0,00-11,1)	94,43 (96,71-100,0)	20,01	89,32	2,06 (0,24-17,82)	0,98 (0,92-1,05)
VPH-AR	90,32 (78,30-100,0)	27,45 (21,78-33,12)	13,15	95,89	1,24 (1,08-1,43)	0,35 (0,12-1,05)

Valores de S (Sensibilidad), E (Especificidad), VPP (Valor predictivo positivo), VPN (Valor predictivo negativo), RV+ (Razón de verosimilitud positiva), RV- (Razón de verosimilitud negativa), AAR (Anoscopia de alta resolución), VPH-AR (Virus de papiloma humano de alto riesgo.

Para el estudio de concordancia se agruparon los resultados para la citología en (Normal/Bajo/ASCUS; Alto) y para la biopsia (Normal/Bajo; Alto/Cáncer). El porcentaje de acuerdo global fue de 88,11%, pero el índice kappa fue muy bajo 0,03 (IC 95%:-0,07-0,13). La sensibilidad es de 3,23%, la especificidad 94,43%, el VPP 20,0% (IC 95%:0,0-65,06) y el VPN 89,32% (IC 95%:85,54-93,11). La RV+ indica de nuevo un bajo rendimiento de la citología.

Al relacionar la presencia de algún genotipo positivo de alto riesgo del VPH con la biopsia la sensibilidad fue 90,32%, la especificidad 27,45%, el VPP 13,15% (IC 95%:8,37-17,92) y VPN 95,89%

(90,65-100,0), y el índice Kappa de 0,05 (IC 95% 0,01-0,09).

Con el objetivo de identificar el punto de corte de la variable "número de genotipos positivos de alto riesgo de VPH" que mayor rendimiento diagnóstico tenía con respecto al resultado positivo en la biopsia (Alto grado/Cáncer) se realizó una curva de rendimiento diagnóstico (Figura 1). El área bajo la curva (ABC) fue 0,59 (IC 95%: 0,50-0,68; p = 0,089) y el mejor punto de corte 2 o más genotipos con una sensibilidad de 58% y una especificidad de 57%.

Para evaluar el rendimiento diagnóstico se compararon las áreas bajo la curva en relación con el resultado positivo de la biopsia (Alto grado). En

Tabla 3. Resultados obtenidos en las pruebas de screening citología y prueba de referencia biopsia

		Biopsia				
		Normal	Bajo grado	Alto grado	Cáncer	Total
	Normal	104	110	20	1	235
gía	ASCUS	9	15	6	1	31
Citología	Bajo grado	4	9	2	0	15
Ë	Alto grado	0	4	0	1	5
	Total	117	138	28	3	286

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas de *screening* para el resultado positivo de la biopsia (alto)

	ABC	IC 95%	
Citología (alto)	0,508	0,476	0,541
AAR (alto/sospecha)	0,598	0,512	0,685
Algún VPH de alto riesgo	0,589	0,529	0,648
>= 2 VPH de alto riesgo	0,577	0,483	0,669

ABCABC: Área bajo la curva.

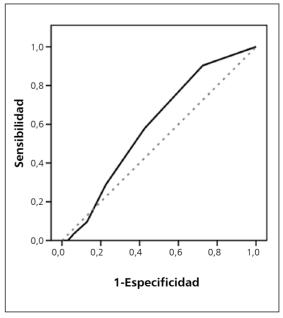


Figura 1. Curva ROC del número de genotipos positivos del alto riesgo de VPH frente al resultado positivo de la biopsia.

526 Rev Chil Cir 2018;70(6):523-528

todas las pruebas el ABC fue bajo, pero se detectaron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,029). Estas diferencias se obtuvieron al comparar la citología (prueba de *screening* con el rendimiento más bajo) con la presencia de algún VPH de alto riesgo (p = 0,017) (Tabla 4). El mejor rendimiento diagnóstico para la combinación de dos pruebas en paralelo fue para la AAR y genotipado de VPH-AR con una sensibilidad muy buena 90,32 (78,30-100,0) pero una especificidad muy baja 27,45 (21,78-3,12).

Discusión

Nuestro protocolo clínico es el único hasta el momento, que realiza biopsia sistemática para poder valorar el rendimiento real de las pruebas de cribado utilizadas actualmente, poniendo de manifiesto pobres resultados y cuestionando el valor del *screening* sobre población de riesgo.

La mayoría de los protocolos clínicos dirigen la biopsia hacia zonas sospechosas macroscópicamente tras la AAR o bien en una segunda visita tras un resultado positivo en la citología. Al inicio de nuestro estudio y previo a la inclusión de los pacientes que respectan a esta publicación, evidenciamos una gran discordancia entre los resultados de la AAR, citología y biopsia, por lo que se acordó en comité científico con todos los servicios implicados en este protocolo la validación de estas pruebas de cribado con la biopsia, previo consentimiento informado de todos los pacientes.

Los pacientes incluidos en este estudio son varones homosexuales VIH+, de acuerdo con la población de referencia de *screening* aceptada en la literatura en la que la incidencia de la enfermedad es mayor^{10,11}.

Respecto al genotipado del VPH, algún VPH estaba presente en el 85,3% casos. El más frecuente fue el genotipo 16 (24,5%), al igual que se describe en el cérvix, siendo uno de los principales genotipos de alto riesgo implicados en el proceso de carcinogénesis y el que se asocia a un peor pronóstico¹² por lo que la vacunación en población de riesgo podría estar justificada para disminuir la incidencia de la enfermedad¹³.

Al comparar la AAR con resultado de la biopsia el grado de concordancia fue muy bajo. No existen publicaciones con las que podamos cotejar este resultado ya que no existe ningún estudio con biopsia sistemática, por lo que la mayoría de las biopsias son tomadas sobre zonas en las que previamente la citología ha sido positiva, o con

cambios mayores por AAR, siendo necesaria la formación de equipos en centros con una amplia casuística a la hora de interpretar los hallazgos en la AAR.

Respecto a los 3 cánceres confirmados por biopsia se observa que cada uno de ellos obtuvo un resultado diferente por citología, lo que nos hace plantearnos que la citología anal como técnica de despistaje basada exclusivamente en la toma de una muestra a ciegas no es lo suficientemente sensible para detectar aquellos casos de neoplasia intraepitelial de alto grado y cáncer demostrados por biopsia^{14,15}. Algunos autores plantean que la citología infraestima la gravedad histológica real, por lo que plantean biopsiar a cualquier paciente con factores de riesgo y citología anormal¹⁶. En esta misma línea Goldstone y colaboradores, en un estudio publicado en el 2009 en una cohorte de 200 pacientes, demuestran una mala correlación entre la citología y la histología, existiendo en el 30% de los pacientes citologías que infraestimaban el resultado histológico¹⁷. En nuestro protocolo se ha evidenciado que la citología comparada con el estándar tiene una sensibilidad muy baja, lo que conlleva una gran tasa de falsos negativos no siendo una prueba óptima de cribado.

La sensibilidad del genotipado para algún genotipo de alto riesgo fue del 90,32%, y la especificidad fue muy baja 27,4% advirtiendo de la presencia de un alto porcentaje de falsos positivos. El porcentaje de acuerdo global también fue muy bajo alcanzándose el mejor índice de correlación con la presencia de 2 o más genotipos de alto riesgo coincidiendo con otras publicaciones¹⁴. A pesar de ser la mejor prueba de clasificación en nuestro estudio para predecir el desarrollo de una lesión de alto grado o cáncer, la concordancia con el estándar es baja, por lo que nunca podría ser utilizada como método único de screening ya que tomaríamos biopsia a muchos pacientes de manera innecesaria por ser la tasa de falsos positivos muy elevada, aunque sería una herramienta muy útil a tener en cuenta en asociación con otras pruebas de cribado.

Faltan datos precisos acerca del riesgo real de progresión de las displasias de alto grado a cáncer, no existen datos acerca de la disminución de la incidencia del carcinoma anal invasivo tras la implantación de estos programas de cribado, y no se ha comprobado cuál es el beneficio del tratamiento de las mismas frente a una conducta expectante (a falta de resultados del ANCHOR-estudio). En un artículo publicado en el año 2012 por Newsom-Davis y colaboradores en el Reino Unido 7 de 74

Rev Chil Cir 2018;70(6):523-528 **527**

ARTÍCULO ORIGINAL

pacientes que fueron diagnosticados de cáncer anal habían seguido programas de cribado, no habiendo diferencias entre el estadio tumoral al diagnóstico ni en la supervivencia de los mismos¹⁸.

Asumiendo las limitaciones de nuestro estudio como propias de un estudio transversal con falta de seguimiento a largo plazo, y necesidad de mejora de la curva de aprendizaje del personal implicado, los resultados son desalentadores y no tenemos datos para recomendar mantener su implementación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIVuninfected individuals in North America. Clin Infect Dis. 2012;54:1026-34.
- Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Anal intraepithelial neoplasia: A review of diagnosis and management. World J Gastrointest Oncol. 2017;9:50-61.
- Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. Curr HIV/AIDS Rep. 2008;5:78-85.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine 2012;30 Suppl 5:F55-70.
- Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. J Clin Pathol. 1998:51:96-103.
- Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997;14:415-22.
- Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. AIDS. 2010;24:1307-13.
- Goldstone SE, Enyinna CS, Davis TW. Detection of oncogenic human papillomavirus and other predictors

- of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men with abnormal cytology. Dis Colon Rectum 2009;52:31-
- Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. Diagn Cytopathol. 2010;38:538-46.
- Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Jay N, Berry JM, et al. Anal squamous intraepithelial lesions in HIVpositive and HIV-negative homosexual and bisexual men: prevalence and risk factors. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998;17:320-6.
- Bertisch B, Franceschi S, Lise M, Vernazza P, Keiser O, Schoni-Affolter F, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested casecontrol study in the Swiss HIV Cohort Study. Am J Epidemiol. 2013;178:877-84.
- 12. Serup-Hansen E, Linnemann D,
 Skovrider-Ruminski W, Hogdall E,
 Geertsen PF, Havsteen H. Human
 papillomavirus genotyping and
 p16 expression as prognostic factors
 for patients with American Joint
 Committee on Cancer stages I to III
 carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol.
 2014;32:1812-7.
- Garcia-Espinosa B, Moro-Rodríguez E, Álvarez-Fernández E. Human papillomavirus genotypes in human immunodeficiency virus-positive patients with anal pathology in Madrid, Spain. Diagn Pathol. 2013;8:204.
- 14. Padilla-Espana L, Repiso-Jiménez JB,

- Fernández-Sánchez F, Pereda T, Rivas-Ruiz F, Fernandez-Morano T, et al. Effectiveness of human papillomavirus genotyping for detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia compared to anal cytology. Enferm Infece Microbiol Clin. 2016;34:400-5.
- 15. Etienney I, Vuong S, Si-Mohamed A, Flejou JF, Atienza P, Bauer P, et al. 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.
- 16. Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. Clin Infect Dis. 2004;38:1490-2.
- 17. Goldstone SE, Enyinna CS, Davis TW. Detection of oncogenic human papillomavirus and other predictors of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men with abnormal cytology. Dis Colon Rectum 2009;52:31-9.
- Newsom-Davis T, Fox P, Bradley V, Dalla Pria A, Nelson M, Bower M. The features and outcome of HIV-associated anal cancer in screened and unscreened populations. J Clin Oncol. 2012; 30 (Suppl):abstract e14574.

528 Rev Chil Cir 2018;70(6):523-528