

Mesa Redonda. Neoplasia anal. Actualización y guía práctica para el cirujano.

Neoplasia anal intraepitelial. Screening, anoscopia y consulta de alta resolución. ¿Es posible desarrollarla en un servicio de cirugía?

Intraepithelial anal neoplasia: screening, anoscopy, and high-resolution consultation. Is it possible to develop this in a surgery service?

Gómez Sánchez J

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

La incidencia anual del cáncer de ano en población inmunocompetente es de aproximadamente 1-2/100.000 hab./año. A nivel mundial se produjeron aproximadamente 30.500 nuevos casos de cáncer de ano en 2020. Aunque este tumor es raro entre la población general, el cáncer de ano afecta desproporcionadamente a varias poblaciones específicas, incluidas las personas con VIH, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), los receptores de trasplantes de órganos sólidos (SOTR), y mujeres con antecedentes de cáncer o precáncer de vulva¹. Se puede pensar que es desproporcionado el establecer un programa de Screening específico general, pero si analizamos la incidencia en la población de máximo riesgo, esa incidencia es de hasta 130 casos/100.000 hab, lo que justifica el desarrollo de recomendaciones de detección de cáncer anal dirigidas a poblaciones de riesgo.

CORRESPONDENCIA

Javier Gómez Sánchez
Hospital Universitario Clínico San Cecilio
18007 Granada
javiergomezsanchez.jg@gmail.com

XREF

Uno de los principales factores a tener en cuenta en este cribado de cáncer de ano es el virus de papiloma humano (VPH). Constituye la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial siendo además es asintomática y transitoria. Aproximadamente el 85% de las personas sexualmente activas habrá tenido al menos una vez en la vida infección por este virus. Se relaciona con la causa de unas 650.000 muertes al año en todo el mundo, y en relación al cáncer de ano, se calcula que es responsable del 90% debido a infecciones persistentes de HPV de alto riesgo (AR)².

La particularidad del VPH es precisamente el tropismo por los epitelios de transición escamoso y glandular, asentando en la línea pectínea del canal anal³. La infección por el VPH puede generar el acantonamiento del virus en ese epitelio de transición, permaneciendo de forma silente o bien con sus consecuentes transformaciones, y por otro lado puede producirse el aclaramiento y lavado del virus, situación que en circunstancias sin patología se presupone del 90%⁴.

Cuando la infección persiste y penetra en el epitelio, existen factores de riesgo que predisponen al desarrollo de lesiones intraepiteliales (ASCUS, LSIL, HSIL) que son detectables en las citologías, considerándola precursoras de cáncer.

CITA ESTE TRABAJO

Gómez Sánchez J, Neoplasia anal intraepitelial. Screening, anoscopia y consulta de alta resolución. ¿Es posible desarrollarla en un servicio de cirugía?. Cir Andal. 2024;35(3):368-372. DOI: 10.37351/2024353.18

Además si hablamos específicamente del cáncer de células escamosas de ano, que constituye la mayoría de los cánceres de ano, obtenemos que el VPH 16 causa el 75% de todos los casos y si añadimos el 18 (el segundo más frecuente) tenemos la causa del 84% de todos los cánceres de ano⁵.

Por todo esto consideramos que el VPH constituye causa necesaria pero insuficiente para el desarrollo del cáncer de ano, ya serán necesarios además otros factores de riesgo para su desarrollo⁶.

FACTORES DE RIESGO CÁNCER DE ANO

Los factores de riesgo que se han descrito para la aparición de lesiones intraepiteliales y su progresión a cáncer anal se entienden más fácilmente si los dividimos en los relacionados con el virus del papiloma y en los que están relacionados con el estado inmunitario del paciente⁶.

Respecto a los relacionados con el virus, el riesgo aumenta si:

- Elevado número de contactos sexuales. Esto aumenta la probabilidad de contacto con el virus.
- Sexo vía anal receptivo. (esto se demuestra porque poblaciones de HSH tienen una prevalencia mucho más alta que en hombres heterosexuales e igual ocurre en mujeres que practican sexo anal)⁷.
- Tener antecedente de condilomas genitales.
- Antecedentes de alguna neoplasia intraepitelial genital⁸; así como antecedentes de alguna enfermedad de transmisión sexual.
- Presencia de VPH 16 y 18⁹.

Los que tienen que ver con el estado inmunitario se dividen fundamentalmente en estados de inmunosupresión y la población VIH+. Aquí consideraríamos factores de riesgo¹⁰:

- Infección por VIH con niveles de CD4 al diagnóstico inferior a 200.
- Tiempo de infección y evolución prolongada de VIH. La infección mantenida por VIH a pesar de presentar cargas virales controladas, así como la instauración de la terapia antirretroviral y mayor supervivencia de estos pacientes ha aumentado la incidencia de estas lesiones.
- El sexo femenino.
- El tabaco también se describe en varios artículos como FR.

SCREENING

Una vez conocidos los factores de riesgo, podríamos definir la base para establecer el screening, y sobre que pacientes efectuarlo. Sin embargo, no existe un Gold estándar unificado y validado entre todas las asociaciones internacionales^{8,11-14}. La principal problemática a dilucidar no es sobre que poblaciones establecer el screening, sino

que secuencia de pruebas es conveniente realizar, en que edad de inicio es rentable o costo efectivo iniciar el protocolo de screening^{15,16}, así como el seguimiento del mismo, ya que una vez que se inicia, se cronificará el seguimiento de forma mantenida en estos pacientes.

Podríamos considerar que las poblaciones de riesgo para establecer screening se tratarían de:

- Cualquier infectado por VIH, ya sea hombre, mujer o transgénero, porque en todos los grupos se ha demostrado el aumento del riesgo, pero sobre todo en HSH VIH+ donde se ha demostrado que hasta el 95% pueden ser VPH+.
- HSH incluso VIH-.
- Mujeres que tienen antecedentes de neoplasia o cáncer genital relacionado con el VPH.
- Cualquier inmunocomprometido (Incluyendo trasplantados o tratamiento corticoideos sistémicos crónicos).

En base a estas poblaciones, la guía internacional más actualizada⁸ establece además un criterio de edad para el inicio del screening.

Se especifica que en VIH positivo HSH positivo o transgénero, se inicie a la edad de 35 años. En VIH positivo NO HSH y Mujeres VIH+ se inicie a los 45 años, la misma edad a la que se debería iniciar en HSH Y transexuales sin VIH. En pacientes trasplantados establece el inicio del screening a los 10 años del trasplante. Por último, en mujeres diagnosticadas de HSIL vulvar o cervical, se debe realizar screening al año del diagnóstico. En pacientes con riesgo menor, indica consensuar e individualizar protocolo a partir de los 45 años.

A la hora de establecer el screening, debemos considerar que exploración debe considerarse más rentable, y que nos aporte la máxima información posible. En ella, se ha visto que la exploración proctológica simple tiene un rendimiento deficiente para la detección de HSIL. En una serie prospectiva de 446 hombres que viven con el VIH, el examen anorrectal digital no detectó ninguno de los 156 casos de HSIL¹⁷. Además mostró que el 65,7% de los HSIL detectados por anoscopia alta resolución (AAR) no eran visibles a simple vista.

La citología anal. Constituye la primera prueba a realizar como screening, y aunque si bien sólo existe una débil correlación entre el grado de anomalías citológicas y el grado de anomalías histológicas¹⁴, constituye el pilar inicial en el algoritmo de decisiones de screening. La combinación de pruebas de detección y genotipado de VPH y citología, parece mejorar la sensibilidad a expensas de la especificidad, debido a la alta prevalencia de VPH de alto riesgo (VPH-AR) en grupos de riesgo¹⁸. Esta combinación ha logrado aumentar la tasa de detección de HSIL histológicos (AIN 2-AIN3)^{19,20}. Hemos de resaltar, que en los exámenes citológicos que detectan citológicamente ASCUS o LSIL, la frecuencia de HSIL histológico (AIN2-AIN3) no es despreciable, por lo que un indicativo de realización de anoscopia de alta resolución, lo constituye precisamente este genotipado de VPH. Un aspecto controvertido puede ser el limitar solo el genotipado a VPH 16 Y 18, ya que la infección por VPH16 y VPH 18 es uno de los factores principales de riesgo para la progresión de HSIL a cáncer anal. Restringir las pruebas al VPH 16 (en lugar de a todos los VPH-AR) disminuye la sensibilidad, pero aumenta la especificidad²¹, sin embargo una prueba de VPH16 negativa no descarta la presencia

de HSIL histológico (AIN 2-3)²¹. Por lo que se debe considerar que si existe cualquier tipo de VPH de AR, si existe disponibilidad, realizar una anoscopia de alta resolución.

La anoscopia de alta resolución se considera la prueba de elección para la detección de lesiones en el canal anal, su biopsia, así como sus posibles tratamientos y controles evolutivos. Se recomienda que los profesionales realicen al menos 50 AAR por año, con el objetivo de lograr una tasa de detección del 90 % para HSIL. La tasa de detección de HSIL aumenta con el número de AAR realizadas si bien su curva de aprendizaje es larga²². El examen es bien tolerado, con una escala visual de dolor 3/10 cuando el procedimiento incluye una maniobra terapéutica.

El procedimiento de la AAR se debe realizar en una consulta específica, en la que se introduce una gasa impregnada en Acido Acético al 3% durante 3-5 minutos. Tras la retirada de la misma, se introduce el anoscopio, visualizando las zonas acetoblanca y sobre estas se aplicará Lugol (test de Schiller), y tras ello, se visualizan todas las lesiones presentes en el canal anal. En aquellas en las que se mantengan acetoblanco positivas y Lugol negativas, se tomará la biopsia mediante una pinza de Baby-Tischler^{14,18}. La técnica puede realizarse bien con una anoscopia específica de alta resolución, o bien con un colposcopio adaptado. La posición del paciente irá en la preferencia del equipo, pudiendo explorarse en posición ginecológica y en posición de Sims, referenciando la ubicación de las lesiones¹⁸. Respecto al sangrado tras la biopsia, puede utilizarse algún hemostático local, y no es imprescindible infiltrar anestésico local, si bien es recomendable al menos lubricante con anestésico tópico.

El resultado anatomopatológica de la biopsia nos puede informar de normalidad en la mucosa de transición. De la presencia de AIN 1 (que se corresponde con el LSIL citológico), que no requeriría tratamiento. O bien puede ocurrir que la biopsia informe de una neoplasia intraepitelial anal de grado 2 y 3, que se corresponden con las HSIL citológicas. Este resultado, añadido a la positividad de p16 en su estudio, son las lesiones que deben tratarse. Si bien existe un porcentaje de regresión espontánea sin tratamiento, el estudio ANCHOR(23) ya ha demostrado la necesidad de tratamiento para evitar su evolución a Ca in situ o invasor de ano. En este estudio, pilar de los programas de cribado, se estudiaron 4.459 participantes que se sometieron a aleatorización estableciendo grupo de seguimiento, o grupo de tratamiento frente HSIL confirmados mediante biopsia. Con una mediana de seguimiento de 25,8 meses, se diagnosticaron 9 casos en el grupo de tratamiento y 21 casos en el grupo de monitorización activa sin tratamiento, confirmándose que la tasa de progresión al cáncer anal fue menor en el grupo de tratamiento que en el grupo de monitorización activa en un 57%. Es por este estudio, entre otros, por lo que se considera recomendable la estrategia de screening y tratamiento de lesiones HSIL.

Respecto al tratamiento cuando se diagnostica de una lesión AIN 2-3, se pueden incluir procedimientos ablativos en la consulta, mediante coagulación infrarroja, electrocauterio y láser), ablación o escisión bajo anestesia y tratamientos tópicos (Imiquimod, Fluorouracilo o Ácido tricloroacético). Si bien tampoco existe consenso sobre la posología y pautas a establecer en el tratamiento tópico^{24,25}. Respecto al Acido tricloroacético, se pueden plantear estrategias de dos sesiones diferidas en un mes, o bien establecer una sola sesión, comprobando posteriormente con AAR su eficacia.

Cabe decir que no todos los estudios muestran una clara rentabilidad para la realización de programas de screening específico(26), además uno de los aspectos controvertidos es la estrategia multidisciplinar, ya que se trata de una patología que debe ser abordada de forma holística por equipos multidisciplinarios, en los que se integran anatomatólogo, cirujanos, infecciosos, incluso en algunos departamentos se incluyen dermatólogos. Esto se debe tener en cuenta ya que debe realizar el procedimiento de anoscopia el personal que se encuentre más cualificado para ello.

Si integramos todo lo mencionado anteriormente y actualizamos las indicaciones siguiendo las recién publicadas Directrices de consenso de la Sociedad Internacional de Neoplasia Anal⁸ para la detección del cáncer anal, ¿cuál sería el esquema válido para el screening en población de riesgo?

El algoritmo se establece mediante decisiones consensuadas, en las que a los pacientes o población de riesgo previamente descrita, partir de 35 años, se les realiza una citología anal (añadiendo o no según disponibilidad el genotipado de VPH de AR, si bien esta es recomendable).

Si el resultado de la citología es normal, se repetirá al año.

Si la citología muestra LSIL o ASCUS sin ningún VPH de AR, se repetirá al año, o se consensuará derivación para AAR. Si en el resultado de VPH aparece algún tipo de AR, se recomienda derivación para AAR.

Por último, todo paciente que presente HSIL, se derivará con independencia del genotipado VPH a la realización de AAR.

Respecto a las estrategias de prevención y futuro, un aspecto a considerar se trata de la vacunación. En 2015 se aprobó el uso en la Unión Europea de la vacuna nonavalente que incluye los tipos de VPH AR 16,18, 6,11, 31, 33, 45, 52 y 58. LA FDA americana en 2018 publicó que, para prevenir entre otros cánceres, al cáncer de ano, había que vacunar a niños, niñas, mujeres y hombres entre 9 y 45 años con la vacuna nonavalente. Nuestro calendario de vacunación de 2020 propone a grupos de riesgo la recomendación de vacunar a cualquier VIH+ hasta los 26 años, mujeres de cualquier edad con lesiones preneoplásicas cervicales que requieran tratamiento quirúrgico, hombres que tienen sexo con hombres y prostitutas hasta los 26 años; y luego mujeres trasplantadas e inmunodeprimidas. Sin embargo queda dilucidar la eficacia en otras poblaciones de mayor edad²⁶ o bien que si la tendencia fuera a la vacunación de toda la población inferior a los 18 o 26 años de forma global, seguramente estas estrategias de screening dejarían de estar justificadas o al menos tendrían que ser modificadas en el futuro ante la disminución de VPH de AR.

CONCLUSIONES

El *screening* incluyendo la anoscopia de alta resolución está justificado por el aumento de la incidencia del cáncer de ano en grupos de máximo riesgo. Estos grupos son pacientes HSH VIH+, aunque cualquier VIH+, los HSH, los inmunodeprimidos y las mujeres con antecedentes de cáncer de cérvix o lesión citológica cervical también son población de riesgo. Es en estas poblaciones donde la detección precoz y tratamiento de los HSIL conduce a la disminución

del cáncer de ano. Sin embargo el impacto del cribado en la prevención del cáncer anal dependerá en gran medida de lograr un alto cumplimiento de las recomendaciones de cribado, el tratamiento de seguimiento y la vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

- Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Easson AM, Stier EA. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):38-47. doi: 10.1002/ijc.33185. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32621759; PMCID: PMC7689909.
- Dabán-López P, Fernández-Martínez NF, Petrova D, Rodríguez-Barranco M, Jiménez-Moleón JJ, Gutierrez J, Sánchez MJ. Epidemiology of human papillomavirus-associated anogenital cancers in Granada: a three-decade population-based study. *Front Public Health*. 2023 Sep 14;11:1205170. doi: 10.3389/fpubh.2023.1205170. PMID: 37780447; PMCID: PMC1053795
- Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Zamora FX. Detección precoz de la neoplasia intraepitelial anal en pacientes de alto riesgo [Early detection of anal intraepithelial neoplasia in high-risk patients]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Dec;102(10):757-65. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2011.01.005. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21764027.
- Brianti P, De Flammieis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol*. 2017 Apr;40(2):80-85. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28368072.
- Aleman L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, Quirós B, Salmeron J, Shin HR, Pirog EC, Guimerà N, Hernandez-Suarez G, Felix A, Clavero O, Lloveras B, Kasamatsu E, Goodman MT, Hernandez BY, Laco J, Tinoco L, Geraets DT, Lynch CF, Mandys V, Poljak M, Jach R, Verge J, Clavel C, Ndiaye C, Klaustermeier J, Cubilla A, Castellsagué X, Bravo IG, Pawlita M, Quint WG, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S; HPV VVAP Study Group. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer*. 2015 Jan 1;136(1):98-107. doi: 10.1002/ijc.28963. Epub 2014 May 30. PMID: 24817381; PMCID: PMC4270372.
- Joel Palefsky. Human papillomavirus infection and its role in the pathogenesis of anal cancer, *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, Volume 28, Issue 2, 2017, Pages 57-62, ISSN 1043-1489, <https://doi.org/10.1053/j.scrs.2017.04.001>.
- Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, Gao L, Cheng SH, Donà MG, Goldstone SE, Schim van der Loeff MF, Neukam K, Meites E, Poynten IM, Dai J, Combes JD, Wieland U, Burgos J, Wilkin TJ, Hernandez AL, Iribarren Díaz M, Hidalgo-Tenorio C, Valencia Arredondo M, Nyitray AG, Wentzensen N, Chow EP, Smelov V, Nowak RG, Phanuphak N, Woo YL, Choi Y, Hu Y, Schofield AM, Woestenberg PJ, Chikandiwa AT, Hickey AC, de Pokomandy A, Murenzi G, Péré H, Del Pino M, Ortiz AP, Charnot-Katsikas A, Liu X, Chariyalertsak S, Strong C, Ong JJ, Yunihastuti E, Etienney I, Ferré VM, Zou H, Segondy M, Chinyowa S, Alberts CJ, Clifford GM. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV*. 2021 Sep;8(9):e531-e543. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00108-9. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339628; PMCID: PMC8408042.
- Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, Cavallari EN, Fink V, Barroso LF, Clifford GM, Cuming T, Goldstone SE, Hillman RJ, Rosa-Cunha I, La Rosa L, Palefsky JM, Plotzker R, Roberts JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024 May 15;154(10):1694-1702. doi: 10.1002/ijc.34850. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297406.
- Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Feb;18(2):198-206. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30653-9. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29158102; PMCID: PMC5805865.
- Plotzker RE, Barnell GM, Wiley DJ, Stier EA, Jay N. Provider preferences for anal cancer prevention screening: Results of the International Anal Neoplasia Society survey. *Tumour Virus Res*. 2022 Jun;13:200235. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200235. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183808; PMCID: PMC900663
- Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, Law C, Palefsky J, Barroso LF, Stier EA, Bouchard C, Almada J, Jay N. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2016 Oct;20(4):283-91. doi: 10.1097/LGT.0000000000000256. PMID: 27561134.
- Burgos J, Curran A. Diagnóstico precoz de las neoplasias intraepiteliales anales asociadas con el virus del papiloma humano ¿Cuál es la mejor estrategia? [Early diagnosis of anal intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. What is the best strategy?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Aug-Sep;34(7):397-9. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2016.07.005. PMID: 27507125.
- Spindler L, Etienney I, Abramowitz L, de Parades V, Pigot F, Siproudhis L, Adam J, Balzano V, Bouchard D, Bouta N, Bucau M, Carlo A, Chanal J, Charpentier C, Clifford G, Draullette M, Fathallah N, Ferré V, Fléjou JF, Fouéré S, Higuero T, Kassouri L, Kurt S, Laurain A, Leclerc E, Lepiller Q, Lesage AC, Mège D, Ménard A, Merle P, Mortreux P, Noël C, Péré H, Prêtet JL, Roland D, Staumont G, Tracanelli L, Vuitton L, Wylomanski S, Zaegel-Faucher O; Société Nationale Française de Colo-Proctologie. Screening for precancerous anal lesions linked to human papillomaviruses: French recommendations for clinical practice. *Tech Coloproctol*. 2024 Jan 10;28(1):23. doi: 10.1007/s10151-023-02899-8. PMID: 38198036; PMCID: PMC10781838.
- Liu Y, Bhardwaj S, Sigel K, Winters J, Terlizzi J, Gaisa MM. Anal cancer screening results from 18-to-34-year-old men who have sex with men living with HIV. *Int J Cancer*. 2024 Jan 1;154(1):21-27. doi: 10.1002/ijc.34734. Epub 2023 Sep 20. PMID: 37728489; PMCID: PMC10842989.
- Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Easson AM, Stier EA. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*. 2021 Jan 1;148(1):38-47. doi: 10.1002/ijc.33185. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32621759; PMCID: PMC7689909.
- Abramowitz L, Benabderrahmane D, Walker F, Yazdapanah Y, Yéni P, Rioux C, Bouscarat F, Lafferre E, Mentré F, Duval X. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis*. 2016 Oct) Incluso el estudio de (Camus M, Lesage AC, Fléjou JF, Hoyeau N, Atienza P, Etienney I. Which lesions should be biopsied during high-resolution anoscopy? Prospective descriptive study of simple morphological criteria. *J Low Genit Tract Dis*. 2015 Apr;19(2)

17. Iribarren Díaz M, Ocampo Hermida A, González-Carreró Fojón J, Longueira Suárez R, Rivera Gallego A, Casal Núñez E, Ocampo Álvarez A, Cachay ER. Preliminary results of a screening program for anal cancer and its precursors for HIV-infected men who have sex with men in Vigo-Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017 Apr;109(4):242-249. doi: 10.17235/reed.2017.4274/2016. PMID: 28229612.
18. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. *Cancer Cytopathol.* 2018 Jul;126(7):447-460. doi: 10.1002/cncy.22018. Epub 2018 May 24. PMID: 29797691; PMCID: PMC6252169.
19. Pernet S, Boucheron P, Péré H, Lucas ML, Veyer D, Fathallah N, de Parades V, Pavie J, Netter J, Collias L, Taieb J, Grabar S, Weiss L. Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Cancer.* 2018 Aug;119(3):381-386. doi: 10.1038/s41416-018-0176-9. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30026613; PMCID: PMC6068120.
20. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, Stier EA, Wentzensen N. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer.* 2022 Dec 1;151(11):1889-1901. doi: 10.1002/ijc.34199. Epub 2022 Aug 6. Erratum in: *Int J Cancer.* 2023 Sep 1;153(5):E2. PMID: 35793241; PMCID: PMC9588562.
21. Siegenbeek van Heukelom ML, Marra E, Cairo I, et al. Detection rate of high-grade squamous intraepithelial lesions as a quality assurance metric for high-resolution anoscopy in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:780-786. doi: 10.1097/DCR.0000000000001039
22. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, Rosa-Cunha I, Arons A, Pugliese JC, Vena D, Sparano JA, Wilkin TJ, Bucher G, Stier EA, Tirado Gomez M, Flowers L, Barroso LF, Mitsuyasu RT, Lensing SY, Logan J, Aboulafla DM, Schouten JT, de la Ossa J, Levine R, Korman JD, Hagensee M, Atkinson TM, Einstein MH, Cracchiolo BM, Wiley D, Ellsworth GB, Brickman C, Berry-Lawhorn JM; ANCHOR Investigators Group. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 16;386(24):2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2201048. PMID: 35704479; PMCID: PMC9717677
23. Galán Martínez C, Hernández Casanovas MP, Sala Vilaplana L, Sánchez López A, Martínez Sánchez MC, Bollo Rodríguez J, et al. Our experience in the short-term diagnostic-therapeutic management of the patient with anal dysplasia. *Sir Es (Engl Ed).* 2023;101:180-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cireng.2022.09.025>. Epub 2022 Sep. 21. PMID: 36152962.
24. Sánchez JG, Saavedra MZ, Pérez RF, Pozo BM. Response to "Our experience in short-term diagnostic-therapeutic management of patients with anal dysplasia". *Cir Esp (Engl Ed).* 2024 Apr;102(4):236-237. doi: 10.1016/j.cireng.2023.09.010. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38219822.
25. Leclerc E, Jacomet C, Siproudhis L, Abramowitz L, Pereira B, Buisson A. Impact of screening programme to prevent anal cancer in high-risk patients with HIV. *HIV Med.* 2024 Apr;25(4):454-461. doi: 10.1111/hiv.13594. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38031816.
26. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2023 Nov 28;228(11):1496-1504. doi: 10.1093/infdis/jiad183. PMID: 37257044.