

# La neoplasia intraepitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos

Charúa-Guindic L,<sup>1</sup> Esquivel-Ocampo EA,<sup>1</sup> Villanueva-Herrero JA,<sup>1</sup> Jiménez-Bobadilla B,<sup>1</sup> Muñoz-Cortés SB,<sup>2</sup> Leal-Tamez M,<sup>2</sup> Avendaño-Espinosa O.<sup>1</sup>

1 Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

2 Clínica de Colposcopia del Hospital General de México.

**Correspondencia:** Dr. Luis Charúa Guindic. Jefe de la Unidad de Coloproctología Hospital General de México, O. D. Dr. Balmis 148, Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc. México, D.F. C. P. 06720. Teléfono 2789-2000. Ext. 1045. Correo electrónico: luischarua@hotmail.com

Fecha recibido: 05 enero 2008 • Fecha aprobado: 16 abril 2009

## Resumen

**Introducción:** Se ha establecido una asociación entre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y la progresión hacia neoplasia intraepitelial anal (NIA) y carcinoma epidermoide.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de NIA de bajo y alto grado, así como de infección VPH en un grupo de pacientes anorreceptivos infectados o no por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**Material y métodos:** Todos los pacientes con antecedentes de relaciones sexuales anorreceptivas se consideraron para el estudio. Se incluyeron aquellos enfermos que aceptaron la realización de citología anal y anoscopia de alta definición con toma de biopsias, y completaran un tiempo de seguimiento no menor a 3 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 44 pacientes; 40 hombres (90.9%) con edad promedio de 31 años. La citología anal demostró alteraciones inflamatorias en 21 pacientes (28%), lesión intraepitelial de bajo grado en 23 (52%) y no se encontraron enfermos con lesión intraepitelial de alto grado. La anoscopia de alta definición demostró NIA de bajo grado en 42 pacientes (95%) y NIA de alto grado en 2 (5%). La biopsia demostró lesión intraepitelial de bajo grado en 26 pacientes (59%), lesión intraepitelial de alto

## Abstract

**Background:** An association between human papilloma virus (HPV) infection and progression to anal intraepithelial neoplasia (AIN) and epidermoid cancer has been established.

**Objective:** To know the prevalence of low and high grade AIN, as well as HPV infection in an anoreceptive patients group, infected or not, by human immunodeficiency virus (HIV).

**Material and methods:** All patients with anoreceptive sexual relations were considered in this study. Patients who accepted anal cytology and high definition anoscopy and biopsies with a follow-up not minor of 3 months were included.

**Results:** Forty-four patients were included: 40 male (90.9%) with average age of 31 years. Anal cytology showed inflammatory alterations in 21 patients (28%), low grade intraepithelial lesion in 23 (52%); there were not patients with high grade epithelial lesion. According to the high definition anoscopy, there were low grade intraepithelial lesion in 42 patients (95%) and high grade in 2 (5%). Biopsy showed low grade intraepithelial in 26 patients (59%), high grade in 4 (9%) and inflammatory alterations in 14 (32%). The prevalence of AIN and HPV

grado en 4 (9%) y alteraciones inflamatorias en 14 (32%). La prevalencia de NIA e infección por VPH fue del 68% para ambas entidades. La infección por VIH se asoció al desarrollo de NIA de alto grado ( $p = 0.002$ , RR 47.7).

**Conclusiones:** La prevalencia de NIA e infección por VPH es alta en pacientes anorreceptivos y la infección por VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de NIA de alto grado.

**Palabras clave:** ano, cáncer anal, papiloma, papiloma virus, HIV, México.

*infection was 68% in both diseases. The HIV infection was associated with the presence of high grade AIN ( $p = 0.002$ , OR 47.7)*

**Conclusions:** *There is a high prevalence of AIN and HPV infection between patients with anoreceptive sexual relations. The HIV infection is a risk factor for the development of high grade AIN.*

**Key words:** *anus, anal cancer, papilloma, Papilloma viridae, HIV, México.*

## Introducción

Los tumores del conducto y del margen anal son poco frecuentes. En Estados Unidos de Norteamérica se ha informado una incidencia de 4,650 casos por año y 690 muertes en el 2007.<sup>1</sup> Dicha incidencia ha aumentado en los últimos 25 años en ambos géneros de 1.06 casos por cada 100 000 habitantes en 1979 a 2.06 casos por cada 100 000 habitantes en el año 2000.<sup>2</sup> Este incremento es más notable en etapas tempranas de la enfermedad, probablemente por su mayor identificación, resultado de programas de escrutinio en población de alto riesgo. La incidencia en etapas avanzadas de la enfermedad se ha mantenido constante.<sup>3</sup>

El cáncer del conducto y margen anal tiene una prevalencia de 1% a 4% de las neoplasias malignas del tracto intestinal inferior. Es más frecuente en la mujer, en proporción de 2:1 y afecta preferentemente a personas maduras o ancianas.<sup>2,3</sup> Sin embargo, estas cifras están cambiando. En los últimos 20 a 30 años, la incidencia se ha incrementado hasta 96% en hombres y 36% en mujeres.<sup>4</sup> Este aumento ha sido mayor en los hombres que tienen sexo con hombres, hasta el punto que se aproxima a los rangos que se encontraban en el cáncer cérvico-uterino antes de que se utilizara la citología cervical como método de detección oportuna de cáncer.<sup>5</sup> Debe destacarse que el factor de riesgo más importante es la infección del virus del papiloma humano (VPH). La transmisión de éste por contactos anorreceptivos, principalmente en hombres homosexuales, es la asociación estadística más significativa para el desarrollo del cáncer de esta localización. Los rangos son aún

más alarmantes en los enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>6</sup> Otros factores son un número elevado de parejas sexuales, el tabaquismo, los condilomas genitales y anales y las relaciones sexuales anorreceptivas.<sup>7</sup> Se ha establecido una asociación entre la infección por VPH y la progresión hacia neoplasia intraepitelial anal (NIA), que a su vez puede progresar hacia carcinoma epidermoide (CE).<sup>8</sup> Recientemente se ha investigado la NIA, que comparte muchas características con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC); ésta es una etapa preinvasora del cáncer cérvicouterino y la NIA se ha establecido como una etapa preinvasora del CE. Existen muy pocos registros en el mundo acerca de la NIA, incluyendo a nuestro país.

El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de NIA de bajo y alto grado, así como de infección por VPH en un grupo de pacientes anorreceptivos infectados o no por VIH.

## Material y métodos

Todos los pacientes con antecedentes de relaciones sexuales anorreceptivas que acudieron a consulta externa de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, del 1º de junio al 31 de julio de 2007 fueron considerados para participar en el estudio. Se incluyeron aquellos pacientes con antecedentes de relaciones sexuales anorreceptivas, que aceptaran la realización de citología anal y anoscopia de alta definición con toma de biopsias y completaran un seguimiento no menor a 3 meses. Se captaron las siguientes variables: edad, género,

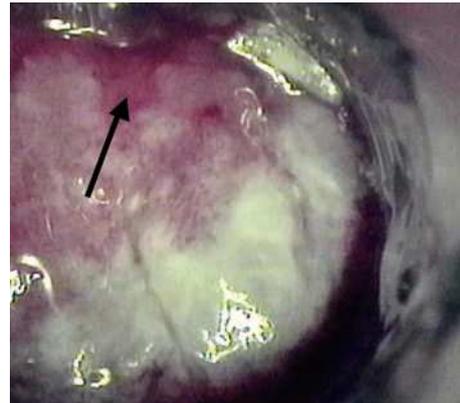
**Figura 1.**

Anoscopia de alta resolución que muestra un patrón aceto-blanca difuso. Se observa la línea de transición anorrectal. Por arriba de ella se observa el epitelio columnar y por debajo, el epitelio escamoso



**Figura 2.**

Anoscopia de alta resolución muestra un patrón aceto-blanca difuso con puntilleo vascular y ulceración. Lesión sospechosa de neoplasia intraepitelial anal de bajo grado, en la cual se utilizó filtro para resaltar la lesión



**Figura 3.**

Lesiones del conducto anal que se les aplicó lugol (prueba de Schiling). Las lesiones se tornan de color mostaza



ocupación, estado civil y prueba serológica para detección del VIH. Se excluyeron aquellos pacientes que se rehusaron a entrar en el protocolo, con diagnóstico previo de malignidad, con infección activa del conducto anal y quienes no completaron el tiempo de seguimiento.

La citología anal y anoscopia de alta resolución se practicaron conjuntamente con la Unidad de Colposcopia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México y se tomó biopsia de la lesión macroscópica que sugiera lesión intraepitelial anal para confirmación histopatológica.

La anoscopia de alta resolución se realizó mediante la siguiente técnica: previa firma del consentimiento informado y con paciente en posición proctológica, se realizó tacto rectal para dilatación del ano, se introdujo anoscopio y se revisó el conducto anal en búsqueda de lesiones macroscópicas. Se aplicó ácido acético a 3% con un hisopo y se retiró el anoscopio. El hisopo se dejó en contacto con las paredes del conducto anal por un minuto y se retiró. Se introdujo nuevamente el anoscopio y se realizó la observación del conducto anal con microscopio de alta resolución. En los casos que se consideró necesario, a criterio del colposcopista, se utilizó la prueba de Schiling para detectar las lesiones sospechosas. Esta prueba consiste en aplicar una solución yodoyodurada de lugol a 1% o 2%, con el objeto de obtener imágenes yodo

negativas (que no fijan el lugol), yodo positivas o yodo débiles (que fijan el lugol). El fundamento es que únicamente los tejidos maduros, provistos de glucógeno fijan el yodo, razón por la que el epitelio maligno o atípico es yodo negativo (**Figuras 1-3**). En las lesiones que resultaron dudosas para VPH o NIA se tomaron 1 o 2 biopsias de la lesión sospechosa. Previo al procedimiento, los pacientes acudieron con preparación intestinal a base de enemas de fosfato. No se administró profilaxis antibiótica y el procedimiento se realizó sin anestesia.

**Tabla 1.**

Características demográficas

Estado civil	n	Ocupación	n
Soltero(a)	24	Desempleado(a)	8
Casado(a)	10	Estudiante	8
Divorciado(a)	4	Empleado(a)	6
Viudo(a)	4	Comerciante	6
Unión libre	2	Estilista	5
		Taxista	4
		Hogar	3
		Profesor(a)	2
		Chef	1
		Campesino(a)	1

A los pacientes que no contaban con la prueba de VIH, se les solicitó que se la hicieran. Por último, se recabaron los resultados histopatológicos y se compararon con los obtenidos mediante la anoscopia de alta resolución y la citología anal.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central para la descripción de las características demográficas y de la prevalencia de NIA y VPH en la población estudiada. Utilizando el programa Epidat 3.1 se evaluó la diferencia en la prevalencia de NIA y VPH entre los grupos VIH + y VIH -. Para ello se emplearon las pruebas de *t* de Student de doble cola con 95% de intervalo de confianza, la prueba de  $X^2$  o exacta de Fisher cuando se consideró conveniente. Todo valor de *p* menor de 0.05 se consideró significativo.

## Resultados

Se incluyeron 44 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el período de estudio. De ellos, 40 eran hombres (90.9%) con edad promedio de 31 años (rango de 18 a 62 años). Treinta y un pacientes (70%) eran menores de 40 años de edad. La mayoría de los enfermos se encontraban desempleados y eran solteros (Tabla 1).

La citología anal demostró que 21 enfermos (48%) presentaban solamente alteraciones inflamatorias, 23 (52%) tenían una lesión intraepitelial de bajo grado y ninguno (0%) se detectó con lesión intraepitelial de alto grado.

La anoscopia de alta resolución, de acuerdo con la apreciación del coloscopista, demostró que 42 (95%) pacientes tenían una lesión intraepitelial de bajo grado y dos (5%) con lesión intraepitelial de alto grado. No se detectaron pacientes que sólo tuvieran alteraciones inflamatorias detectables por este método de estudio.

La biopsia demostró que 26 (59%) pacientes tenían una lesión intraepitelial de bajo grado, cuatro (9%) contaban lesión intraepitelial de alto grado y 14 (32%) mostraron sólo alteraciones inflamatorias.

La infección de VPH se corroboró por biopsia en 30 pacientes del grupo total (68%). La infección por VIH se detectó en 10 pacientes (23%) y 34 tuvieron una prueba serológica negativa (77%).

**Tabla 2.**

Comparación entre citología y biopsia

	Lesión de bajo o alto grado detectadas por biopsia	Alteraciones inflamatorias detectadas por biopsia
Citología positiva	23 (52%)	14 (32%)
Citología negativa	7 (16%)	0 (0%)

Al comparar los resultados entre la biopsia y la citología, considerando a la primera como la prueba patrón, se encontró que la citología tuvo una sensibilidad de 75.8%, especificidad de 3.3%, valor predictivo positivo de 61.8% y valor predictivo negativo de 6.3% (Tabla 2).

La infección por VIH se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de lesiones de alto grado que la biopsia confirmó en cuatro pacientes VIH+ y en ninguno de los pacientes VIH- ( $p = 0.002$ , RR 47.7, IC 95% 2.2-998.2). Se detectó un mayor número de lesiones al alto y bajo grado en pacientes VIH+ (80 vs. 65%), mientras que las alteraciones inflamatorias se encontraron en una mayor proporción de pacientes VIH- (20% vs. 35%), sin alcanzar diferencia estadística significativa ( $p = 0.59$ ).

## Discusión

El presente estudio demuestra que la prevalencia de NIA e infección por VPH es alta en pacientes anorreceptivos y que la infección por VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de NIA de alto grado.

La prevalencia informada de la infección por VPH y enfermedades relacionadas es muy variable. Los datos dependen de muchas variables, como el grupo estudiado (homosexuales o bisexuales), los métodos diagnósticos utilizados, la especificidad y sensibilidad de los mismos, el estilo de vida analizado y la presencia o no de lesiones cutáneas. Parece presentarse con mayor frecuencia en la población masculina homosexual. Brown y colaboradores informaron que de 83 a 90% de los pacientes estudiados eran homosexuales.<sup>9</sup> Sin embargo, esta enfermedad no es exclusiva de esta población, ya que existen estudios de pacientes heterosexuales, mujeres y niños.<sup>9,10</sup> En los pacientes inmunocomprometidos, aumenta el número de casos cuando la cantidad de linfocitos CD4 disminuye y la carga viral aumenta. El 33% de los pacientes infectados por VIH y con cuenta de CD4 > 750 padecen condiloma acuminado anal. En cambio, el 84% de los pacientes infectados por VIH y con CD4 < 200 son portadores de condiloma anal acuminado con lesiones vegetantes de tamaño variable.<sup>6,7</sup>

La entidad pre-invasiva descrita recientemente, conocida como NIA, es precursora del carcinoma escamoso o epidermoide del ano y comparte muchas características con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). La historia natural de la NIC es bien conocida. McIndoe y colaboradores<sup>12</sup> demostraron que si se deja sin tratamiento, el 30% de las lesiones NIC III evolucionarán a un carcinoma escamoso invasivo en un lapso de 20 años. Sin embargo, la historia natural de la NIA está menos definida. Ambas entidades (NIC y NIA) están asociadas con la transmisión sexual de los tipos oncogénicos del VPH, particularmente los tipos 16 y 18. Ambos se replican más comúnmente en la región metaplásica inmadura que corresponde a la zona de transformación cervical en la unión del epitelio escamoso con el columnar y en el conducto anal a través de la línea anorrectal. La NIA es una entidad multifocal que afecta la piel perianal y el conducto anal, incluyendo la zona transicional.

La NIA fue originalmente descrita por Fenger y Nielsen y es graduada por el mismo sistema que se utiliza para las lesiones del cuello uterino.<sup>13</sup> En

el grado 1 (NIA 1) existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas mitosis. Las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas, en el tercio inferior. Se observan algunas figuras mitóticas. Pueden verse cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH en todo el espesor del epitelio. El grado 2 (NIA 2) se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIA 1. Pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio. En el grado 3 (NIA 3), la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir sólo en parte de la superficie del epitelio, con abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. Muchas figuras mitóticas tienen formas anormales.<sup>14</sup> En el sistema Bethesda del 2001 (terminología para reportar los resultados de la citología cervical),<sup>15</sup> se incluye la siguiente terminología para la interpretación de los resultados: las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) incluyen la infección por VPH, la displasia leve y NIC 1; las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) están constituidas por displasia moderada; las lesiones graves comprenden NIC 2, NIC 3 y carcinoma *in situ*. El término enfermedad de Bowen del ano se utiliza para describir NIA 3 de la piel perianal pero es preferible no utilizarlo, ya que crea confusiones.<sup>5</sup>

Si la infección por virus oncogénos continúa, el tejido anal puede progresar hacia una displasia de alto grado que se ha asociado a un aumento en la angiogénesis y una disminución de la apoptosis. En el cérvix se ha considerado esta angiogénesis como un paso importante y visible de la progresión de displasia hacia cáncer. La colposcopia (magnificación del cérvix) con la ayuda del ácido acético y el lugol, permite la visualización directa de los patrones vasculares observados en la neoplasia intraepitelial de alto y bajo grado. Los ginecólogos están entrenados para reconocer estos patrones vasculares, por lo que al observarlos, pueden encaminar el tratamiento en los sitios específicos de mayor riesgo. Este tipo de intervención terapéutica, junto con la detección que se logra con la citología cervical ha llevado a que el cáncer cérvico-uterino sea una entidad altamente prevenible. Afortunadamente, los cambios vasculares asociados con el desarrollo de displasia de

alto y bajo grado, también son observados con la ayuda del ácido acético y el lugol en la piel perianal y el conducto anal, por lo que se puede aplicar como se realiza en el cérvix.

El beneficio de la detección oportuna en hombres que tienen sexo con hombres se ha demostrado en términos de costo-beneficio, realizando pruebas de detección oportuna anual para pacientes VIH + y cada 2 a 3 años para el resto de la población.<sup>16</sup> En los enfermos que resulten con displasia de alto grado se puede implementar el tratamiento.

La aparición de cáncer anal en hombres que practican coito anal con hombres ha sido establecida, pero la asociación del VIH con el desarrollo y progresión del cáncer es difícil hasta fechas recientes.<sup>17</sup> El VPH es una infección asintomática que lleva al desarrollo de cáncer en una minoría de los pacientes que sufren esta infección por largo tiempo. Existen informes recientes que indican que los pacientes con VIH + viven mayor tiempo gracias a la terapia antirretroviral y tienen un aumento en la incidencia del cáncer anal.<sup>17,18</sup> Asimismo, este incremento de displasia y cáncer anal se ha observado en los pacientes VIH + que tienen relaciones hombre con hombre, en los pacientes VIH + heterosexuales y en las mujeres VIH + que niegan relaciones anales. Los pacientes VIH + son más susceptibles de presentar displasia de bajo o alto grado y de progresar a alto grado en un período de 2 años.<sup>19</sup> Estos dos hallazgos se presentan más frecuentemente cuando la cuenta de CD4 es < 200 células/mL. Lo anterior sugiere una correlación estrecha de VIH y cáncer anal. Se sigue acumulando evidencia de que mientras los hombres y mujeres VIH + vivan un tiempo mayor gracias a la terapia antirretroviral, la infección por VPH resultará en displasia o cáncer anal, y los pacientes más susceptibles serán los que estén más inmunocomprometidos.<sup>20-22</sup>

Cuando se comparan los resultados de la citología anal con los obtenidos mediante la biopsia, se encuentra una sensibilidad aceptable para el diagnóstico de lesiones de bajo y alto grado así como de alteraciones inflamatorias. Sin embargo, el presente estudio no fue diseñado para evaluar una prueba diagnóstica y el pequeño tamaño de la muestra no permite establecer conclusiones. Sin embargo, la citología podría ser buen método de detección oportuna ya que es eficaz para la identificación de este tipo de patología, es muy barato y de fácil acceso para la población. Sin embargo,

cuando se comparan los resultados de la biopsia con los de la anoscopia de alta definición, se pueden observar diferencias para el diagnóstico de la lesión de bajo grado y de las alteraciones inflamatorias. Se sabe que la anoscopia de alta definición es operador dependiente al igual que la citología y la interpretación de la biopsia también depende de la experiencia del observador. En el presente estudio contamos con el apoyo de la Unidad de Colposcopia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México para la realización de la anoscopia. Si tomamos en cuenta que los médicos de ese Servicio no están acostumbrados a valorar el conducto anal y que los coloproctólogos están poco familiarizados con el equipo, ésta podría ser la razón de la disparidad con los informes obtenidos. Es importante señalar que las lesiones de alto grado son las que más se han relacionado con la progresión hacia carcinoma epidermoide y por lo tanto, son las que requieren tratamiento.

En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes con infección por VPH tenían relaciones anorreceptivas y muchos de ellos estaban infectados por VIH. Por ello proponemos realizar citología anal en todos los casos, y en aquellos con lesiones de bajo o alto grado continuar con anoscopia de alta definición y biopsia de las lesiones sospechosas. Si se corrobora presencia de lesión de alto grado, el paciente deberá ser sometido a alguna de las diversas formas de tratamiento y continuar con el monitoreo a los 3 meses. En caso de ser negativo sugerimos continuar con la detección anual.

## Conclusiones

La prevalencia de NIA e infección por VPH es alta (68% para ambas entidades) en pacientes anorreceptivos y la infección por VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de NIA de alto grado. La citología anal y la anoscopia de alta definición con toma de biopsia podrían ser métodos útiles para la detección de lesiones intraepiteliales en los pacientes que practican relaciones sexuales anorreceptivas. Sugerimos la búsqueda rutinaria de lesiones en el conducto anal y la piel perianal en este grupo de enfermos.

## Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
2. Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ, Levien DH, Hyman NH, Buie DW. Practice parameters for anal squamous neoplasm's. *Dis Colon Rectum* 2008;51:2-9.

3. Corman-Marvin L. Malignant tumors of the anal canal. Colon and rectal surgery. Fifth Edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1063-87.
4. Chang GJ, Berry JM, Jay N, et al. **Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions.** Dis Colon Rectum 2002;45:453-8.
5. Abbasakoor F, Boulos PB. Anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 2005; 92:277-90.
6. Charúa GL, Trabanino M, Avendaño O, et al. Recurrencia temprana del condiloma acuminado después de condilectomía. Rev Med Hosp Gen Mex 2004;67:140-5.
7. Charúa-Guindic L. Condiloma anal acuminado. Gastroenterología y hepatología práctica. En: Murguía-Domínguez D, editor. 1ª. Edición. México: Editorial Intersistemas; 1999:179-82.
8. Scholefield JH, Castle MT, Watson FS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg 2005;92:1133-6.
9. Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. Med Clin North Am 1990;74:1455-85.
10. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papilloma virus (HPV) infection in children and adolescents. Eur J Pediatr 2009;168:267-73.
11. Shvestsov YB, Hernandez BY, McDuffie K, et al. Duration and clearance of anal human papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. Clin Infect Dis 2009;48:536-46.
12. McIndoe WA, Malean MR, Jones RW, et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. Obstet Gynecol 1984;64:851-8.
13. Fenger C, Nielsen VT. Intraepithelial neoplasia in the anal canal. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1986;94:343-9.
14. Aranda FC, Solorza LG, Vera GD, et al. Neoplasia intraepitelial anal. Gaceta Mex Oncol 2006;5:121-3.
15. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. **The 2002 Bethesda system: Terminology for reporting results of cervical cytology.** JAMA 2002;287:2114-29.
16. Forti CM, Medwell SJ, Aboolfia DM, Surawicz CM, Spach DH. Clinical presentation of minimal invasive and In situ squamous cell carcinoma of the anus in homosexual men. Clin Infect Dis 1995;21:603-7.
17. Ulrike W, Brokmeyer N, Weissenborn S, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. Arch Dermatol 2006;142:1438-44.
18. Sobhani I, Walker F, Johanet H, et al. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. AIDS 2004;18:1561-9.
19. Manjeet C, Edward R, Juliana P. Squamous-cell carcinoma of the anus in VIH positive patients. Dis Colon Rectum 1994;37:861-5.
20. Pitts MK, Fox C, Willis J, Anderson J. What does gay man know about human papillomavirus? Australian gay men's knowledge and experience of anal cancer screening and human papillomavirus. Sex Transm Dis 2007;34:170-3.
21. Klenke B, Palefsky JM. Anal cancer: A VIH associated cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2003;17:859-72.
22. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Virologic, immunology and clinical parameters in the incidence and progression of and squamous intraepithelial lesions in HIV positive and HIV negative homosexual men. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998;17:314-9.