

Lesiones intraepiteliales anales: opciones de 'screening' y tratamiento

Fernández Serrano, J. L.; Castro Santiago, M. J.; Fernández Morillo, A.; Bazan Hinojo, C.; Casado Maestre, M. D.; Sánchez Ramírez, M.; López Zurera, M.; Pérez Gomar, D.; Bengoechea Trujillo, A.; Roldán Ortiz, S.; Mayo Ossorio, M. A.; Pacheco García, J. M.

Unidad de Gestión Clínica Cirugía General, Ap. Digestivo y Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

El virus del papiloma humano (VPH) representa la infección de transmisión sexual más frecuente siendo fundamental en la etiopatogenia del cáncer de cérvix uterino.¹ Igualmente se conoce su papel en el desarrollo de los condilomas anales,² la lesión o neoplasia intraepitelial anal (NIA) y el carcinoma escamoso anal.⁴ En EE.UU, se calcula que aproximadamente 20 millones de personas en algún momento de su vida pueden estar infectados por el VPH y serán capaces de transmitirlo.

Se estima que más del 75% de los adolescentes y adultos de entre 15 y 49 años de edad se infectan por al menos un tipo de VPH a lo largo de su vida. La mayoría de las infecciones son subclínicas y sólo se pueden detectar por colposcopia, anoscopia de alta resolución, citología o mediante una prueba que detecte el ADN vírico.⁵

El VPH es un patógeno exclusivamente intraepitelial, en el que destaca su capacidad de provocar una infección multifocal una vez que infecta el epitelio de la región anogenital.

Existen más de 200 tipos de VPH, de los cuales 30 pueden infectar las mucosas genitales. Los tipos no oncogénicos (6, 11, 42, 43, 44) producen verrugas o displasia leve y no progresan a lesiones de alto grado o cáncer. Los tipos oncogénicos (16, 18, 31 y 35) causan displasias graves y cáncer de células escamosas de cuello uterino y de ano (1,6).

La NIA descrita originariamente por Fenger y Nielsen en la década de los ochenta,⁷ es una entidad que se considera precursora del carcinoma escamoso anal como lo es la displasia de cérvix respecto al carcinoma de dicho órgano, compartiendo igual etiopatogenia y en ambos casos la infección ocurre en las zonas de transformación o unión escamocolumnar que en el caso del ano sería la zona de unión entre el epitelio escamoso estratificado del ano con el columnar del recto. Esta zona está situada unos 2 cm proximales y distales a la línea dentada. Se ha demostrado que una vez que una zona del área anogenital es infectada por el VPH, las áreas adyacentes pueden infectar-

se también por extensión directa del virus (6,8). Incluso los mismos genotipos virales de VPH aislados en lesiones de alto grado cervicales lo son en la NIA, sobre todo el genotipo 16.⁹

Los factores de riesgo del cáncer anal son: el hábito tabáquico, antecedentes de condilomas y los antecedentes de relaciones sexuales anales, reflejando en ambos casos la adquisición del VPH.¹⁰ La posibilidad de infección anal por el VPH se incrementa por el trauma epitelial relacionado con la exposición sexual, aunque la infección multifocal por el VPH puede adquirirse en ausencia de coito anal y causar una NIA. Así estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado una asociación entre neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal y entre neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical en mujeres que nunca practicaron el coito anal o en varones heterosexuales sin contacto anorreceptivo.¹¹ Algunos autores plantean como posible vía de transmisión del virus el contacto con fluidos vaginales infectados.¹²

La población de riesgo son pacientes VIH sobre todo si son anorreceptivos, pacientes crónicamente inmunodeprimidos, por otras causas distintas del VIH (como medicaciones para tratar trastornos autoinmunes y otras enfermedades) y pacientes trasplantados. Igualmente las mujeres con antecedentes de cáncer de vulva, de neoplasia intraepitelial vulvar de grado alto y cáncer cervical también tienen un mayor riesgo, presumiblemente debido a la exposición al VPH en la zona anal e incluso hombres que tienen sexo con hombres no infectados por el VIH.¹³

Biología de la infección por VPH

El VPH forma parte de la familia de los papovavirus. Mide 55 nm y tiene una estructura icosaédrica compuesta de 72 proteínas capsoméricas que encierran el genoma viral. El genoma consiste en una molécula de DNA de doble cadena circular cerrada que tiene 7900 pares de bases.

La transmisión ocurre por contacto directo persona a persona, contacto sexual, contacto con fómites contaminados.¹⁴ El periodo de incubación oscila entre 6 semanas y 8 meses.

Correspondencia: J. L. Fernández Serrano. Unidad de Gestión Clínica Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Puerta del Mar. Av. Ana de Vía, 21. 11009 Cádiz.

Todos los epitelios son susceptibles pero las uniones escamocolumnares como las del cuello uterino o la del canal anal, son particularmente vulnerables a la infección.

El virus infecta al huésped mediante su implantación directa a través de pequeñas soluciones de continuidad del epitelio. Inicialmente infecta las células basales con 1 a 2 copias de DNA viral por célula epitelial. Las células basales infectadas experimentan un retardo en su diferenciación y se dividen lateralmente produciendo un clon de células basales infectadas. Durante la fase proliferativa de la célula basal, la replicación del DNA viral está restringida y coordinada con la división celular normal (periodo de latencia). Este modo de infección garantiza que una célula originalmente infectada produzca toda una población clonal de células infectadas en la superficie de la lesión en desarrollo. Sin embargo si un gran número de células basales son infectadas, la lesión será policlonal.

Al iniciarse la diferenciación de la célula basal y su viaje a través del epitelio, comienza la replicación y transcripción del DNA viral. Los eventos celulares específicos relacionados con la diferenciación celular traducen señales estimuladoras para la replicación viral. El VPH se replica en gran número sólo en células altamente diferenciadas.

Después de que muchas copias del DNA viral circular se han sintetizado en los estratos superiores del epitelio, los genomas son incorporados en una cápside formada por proteínas. El ensamblaje del virión ocurre dentro del núcleo celular. Esta cápside protege al DNA viral durante su trayecto intracelular a través del epitelio. El virus no se elimina a través de la membrana y no queda recubierto de una envoltura lipídica lo cual lo haría sensible al daño ambiental como el calor, desecación o detergentes. El hecho de que el virus se ensamble en el núcleo de la célula y no se relacione con los receptores de la membrana celular posiblemente hace que sus partículas no sean antigénicas y no sean reconocidas por los mecanismos de vigilancia inmune. Una vez ensamblados, los nuevos virus son llevados por los queratinocitos hasta el estrato córneo de donde son eliminados al ambiente exterior. Las células ya diferenciadas e infectadas por un gran número de partículas virales experimentan cambios morfológicos. Los núcleos se hacen grandes, hiperromáticos y se rodean de una halo citoplasmático claro, formando el coilocito.¹⁵

Importancia de la neoplasia intraepitelial anal (NIA)

En los últimos años la NIA ha adquirido un gran interés por el incremento en la incidencia del carcinoma escamoso de ano, sobre todo en determinados grupos poblacionales. Así en el 2007 en EEUU aparecieron unos 4650 casos nuevos de carcinoma de ano.¹⁶ Actualmente es la segunda neoplasia no definitiva de SIDA más frecuente en el colectivo VIH, solo por detrás del linfoma no Hodgkin y si miramos retrospectivamente en los últimos 20-30 años la incidencia se incrementa hasta un 96% en hombres y un 36% en mujeres.¹⁷ Este aumento ha sido mayor en varones homosexuales, 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 precoz de cáncer.

Como refiere Palefsky y Rubin¹³ la introducción del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH, ha contribuido de forma sustancial a un incremento en la prevalencia de este tipo de lesiones en esta población, con cifras superiores al 81%, dado que al aumentar los índices de supervivencia, aumenta así mismo la incidencia de patología con largos periodos de latencia.

Se ha observado que una vez que se manifiesta la NIA de alto grado rara vez involuciona aún en individuos VIH negativos, de ahí la importancia de la detección precoz y tratamiento de la NIA para evitar su progresión a carcinoma invasor.⁵

La incidencia y prevalencia exacta de la NIA en la población general no se conoce. Muchos pacientes no tienen síntomas y el hallazgo es incidental en especímenes de cirugía anal (aproximadamente un 1%).

Clasificación citológica e histológica de la NIA

La NIA se caracteriza por la presencia de cambios celulares de displasia en el epitelio del canal anal. Histológicamente se define por la presencia de un cambio progresivo (total o parcial) del epitelio normal del canal anal por células inmaduras que tienen características de células basales.¹⁸ Esta lesión es precursora del carcinoma escamoso anal como lo son en el cérvix las lesiones displásicas o CIN (denominadas últimamente lesiones intraepiteliales escamosas o SIL).¹⁹

La citología anal en este grupo de pacientes se valora siguiendo la clasificación de Bethesda²⁰ que es el referente en la citología cervical, que diferenciaría entre la SIL de bajo grado y la SIL de alto grado. Esta clasificación citológica tiene una correspondencia histológica cuando se efectúa la biopsia de canal anal que es la herramienta diagnóstica fundamental. La biopsia detecta la displasia y determina su profundidad en el epitelio estudiado. Si tenemos en cuenta la división del epitelio en tres partes, la NIA se clasifica en tres grados (I, II, III) en función de la aparición de células displásicas que afecten al epitelio de menor a mayor profundidad. La SIL de bajo grado de la clasificación de Bethesda incluiría la NIA grado I y la SIL de alto grado será sinónimo de NIA grado II y III.²¹

Lo que se denominan ASCUS (atipia citológica de significado incierto) en la clasificación de Bethesda para el cérvix uterino quedan todavía por definir en la citología anal.²¹

El término enfermedad de Bowen del ano se utiliza para describir NIA grado III de la piel perianal pero es preferible no utilizarlo pues crea confusiones.²²

Screening de la NIA

Lo habitual es que un paciente con una NIA esté asintomático y no presente ninguna lesión característica en una exploración rutinaria, por tanto es fundamental a través de una buena historia clínica identificar a los grupos de riesgo, de desarrollar este tipo de lesiones.

Un programa de screening o cribado es la aplicación sistemática de una prueba de detección precoz de una anomalía médica en una población asintomática, conseguir un diagnós-

tico y establecer un tratamiento que evite las consecuencias de un retraso en la evolución de la enfermedad.²³

Para poner en marcha un programa de screening este tiene que ser costo-efectivo es decir eficiente, aceptable y asequible a la mayoría de la población en riesgo como ocurre en el cáncer cervicouterino o en el de mama.

El tema de establecer un programa de screening en pacientes posibles portadores de NIA como precursoras del cáncer anal en los grupos de riesgo previamente señalados está justificado en términos de prevalencia e incidencia y es la tendencia en la mayoría de autores sin embargo sigue sin existir un programa oficial internacional y consensuado de cribado de este tipo de lesiones como ocurre por ejemplo con el cáncer de cérvix.

La prueba principal en el cribado de la NIA en la población de riesgo es la realización de una citología anal,²⁴ sin olvidar la inspección y el tacto rectal que puede palpar masa o úlcera anal que obligaría a biopsia/exéresis al poder tratarse ya de un carcinoma anal.¹³

Se recomienda que antes de establecer un programa de citología anal en un centro debe existir: 1) Médicos formados para realizar la citología anal; 2) Médicos formados para realizar anoscopias de alta resolución y biopsias guiadas; 3) Patólogos formados para interpretar la citología y la patología anal; 4) Médicos formados para tratar la NIA en consulta; 5) Cirujanos colorrectales formados para tratar la NIA en quirófano y las complicaciones de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.¹³

La citología anal es una prueba fácil y cómoda de realizar con un mínimo de entrenamiento, no requiere ningún procedimiento anestésico ni preparación previa. No es necesario preparar el colon, pero si hay que vaciar la ampolla rectal antes de obtener la muestra para garantizar la obtención de un número adecuado de células evitando al máximo contaminantes como pueden ser restos fecales. Se lleva a cabo mediante la introducción en el canal anal, hasta tres cm de profundidad, de un cepillo de dacrón de citología, preferiblemente humedecido con agua (no utilizar lubricante que interfiere con el procesado y la interpretación de la muestra). Se retira el cepillo con un movimiento circular para tomar muestras de todas las superficies del canal anal, parte terminal y margen anal. Aplicar presión para que el cepillo se doble mientras se retira lentamente. Posteriormente el cepillo se sumerge en un vial con líquido conservador, que permite la obtención de células para el análisis citopatológico. Una parte de la muestra se procesará para detección del VPH.²⁴

Los primeros trabajos de citología anal mostraron una baja sensibilidad (35-62% de lesiones de NIA en comparación con las biopsias) sin embargo esto ha cambiado y hoy día tiene una sensibilidad de 69-93% y una especificidad del 32-59% similar a la citología de cérvix (25, 26).

Lo que no hace la citología es predecir de forma adecuada el grado de afectación histológica. Así un resultado de displasia de alto grado en citología tiene un alto valor predictivo positivo para la displasia de alto grado histológico, sin embargo la de bajo grado no es fiable para determinar el verdadero grado de la lesión y puede estar en el contexto de una displasia de alto grado histológico.

Ante un diagnóstico citológico de NIA, según los criterios

actualmente aceptados, debe realizarse una anoscopia de alta resolución con biopsias de las zonas sugestivas de NIA para confirmar el diagnóstico y determinar el grado de displasia.²⁴

La determinación de VPH como test de cribado en sí, tiene poco valor dada la elevada prevalencia de infección VPH anal en este grupo de población pero existen controversias. Es cierto que los métodos de detección del VPH han mejorado de manera significativa. En un principio el VPH se diagnosticaba por cambios histológicos y/o citológicos pero desde la década de los 70 los patólogos utilizan técnicas de hibridación in situ y posteriormente técnicas de hibridación en medio líquido para detectar la presencia de ADN viral. Más recientemente la estandarización de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa con la utilización de los cebadores «de consenso» para múltiples serotipos de ADN ha mejorado los resultados, ya que permite detectar múltiples serotipos tanto en muestras de tejidos como en células exfoliadas, incluso tras haber realizado fijación y tinción (3, 27).

La detección del VPH se utiliza en el cribado de las mujeres con diagnóstico de ASCUS de cérvix para determinar cuáles deben ser sometidas a colposcopia. En pacientes anorreceptivos VIH positivos con diagnóstico de ASCU anal, la detección del VPH no es útil porque la mayoría de los pacientes estarán infectados por VPH oncogénico y esta prueba no mejorará la especificidad del cribado. Sin embargo algunos autores han propuesto complementar el cribado de la NIA mediante la detección del VPH en pacientes anorreceptivos VIH negativo en los que la sensibilidad del cribado es menor. Por otra parte, la detección del VPH como técnica de rutina en el cribado de la NIA puede tener valor si nos basamos en su valor predictivo negativo, ya que sabemos que en el paciente que no se detecta VPH oncogénico no encontraremos displasia y por ello en estos pacientes podremos evitar la anoscopia de alta resolución, sin embargo esto ocurre en un porcentaje bajo de los pacientes de riesgo.²⁶

La anoscopia de alta resolución en caso de alteración citológica ocupa un lugar primordial para localizar las NIA y permitir un diagnóstico y estudio histológico adecuado tras la biopsia.²¹ Es la técnica de elección para el diagnóstico dirigido de la NIA. Es un método no muy utilizado por los cirujanos colorrectales porque requiere una formación específica con una curva de aprendizaje no despreciable. Se realiza siguiendo el mismo esquema que la colposcopia cervical.²⁸ Se realiza sin anestesia y con preparación intestinal a base de enemas.

Se inserta el anoscopio desechable, facilitando su introducción con un lubricante de base acuosa. Posteriormente se introduce un escobillón con una gasa empapada de ácido acético al 3% enrollada en él, se saca el anoscopio y se deja un minuto empapando la pared del recto. Se saca el escobillón y la gasa que lo envuelve, se vuelve a introducir el anoscopio y se mira a través de un colposcopio de alta resolución. El epitelio sano se ve rosa y brillante, mientras que la zona con sospecha de NIA se ve apagada y blanca siendo la zona a biopsiar. También se puede aplicar una solución de lugol. El epitelio sano capta el lugol y se transforma en un color caoba intenso mientras que las zonas de displasia no lo captan (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).²⁹ En definitiva debemos sospechar una NIA y por

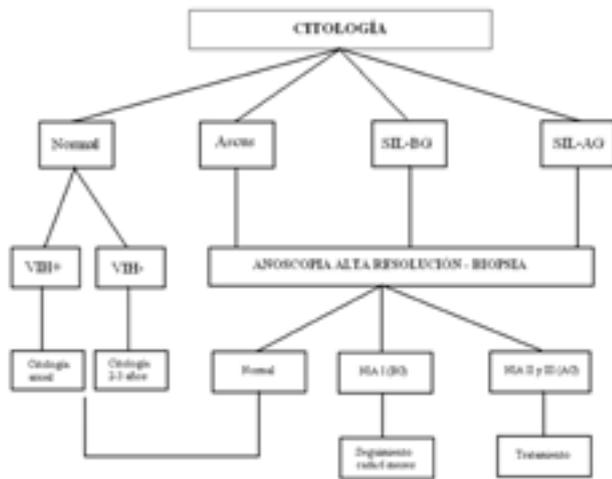


Figura 1. Screening con citología, manejo y seguimiento de la NIA.

tanto biopsiarla en presencia de placas acetoblancas, placas que no captan lugol y aquellas zonas de la mucosa que presentan un patrón vascular anómalo.

Se ha utilizado también en algún caso spray de indigo carmín (utilizado en la endoscopia gastrointestinal) para potenciar los márgenes y el contorno de NIA que se definía mal en la colposcopia o incluso técnicas más sofisticadas de fotodiagnóstico basadas en la conversión selectiva del ácido 5-aminolevulínico en un fotosensibilizante activo que emite fluorescencia roja bajo luz ultravioleta por parte de las células displásicas con buena sensibilidad en la NIA de grado III.⁵

La anoscopia de alta resolución ha demostrado tener un valor predictivo positivo del 49% para detectar NIA de alto grado y es una exploración fundamental para el manejo de estos pacientes.⁵

El estudio histológico mediante biopsia en sacabocados de las lesiones constituye la prueba de elección para el diagnóstico y evaluación de la gravedad de la NIA.

Se han descrito diversos esquemas de cribado si bien básicamente todos utilizan el de Palefsky.³⁰ A la población de riesgo se le debe realizar una citología anal; si es negativa y el paciente está infectado por el VIH se repetirá la citología en un año; si el paciente es VIH negativo, la citología se repetirá en dos o tres años. Cualquier alteración citológica obliga a anoscopia de alta resolución y biopsia. Si se detecta en la biopsia una NIA grado I está indicada una nueva anoscopia en 6 meses. Si se encuentra una NIA II o III se debe tratar. Si hay una alteración de bajo grado en la citología y no hay hallazgos en la anoscopia habrá que repetir la citología en 6 meses. Si no encontramos hallazgos en la anoscopia tras una citología de alto grado, situación inusual, tomaremos biopsias ciegas y repetiremos la citología en un breve plazo³⁰ (figura 1).

No obstante, la citología anal no acaba de ser óptima en tanto en cuanto tiene falsos positivos a los que se les realiza anoscopias de alta resolución innecesarias y lo que es peor falsos negativos.¹⁸ De ahí que se estén investigando técnicas moleculares que intentan mejorar la sensibilidad y especificidad

del cribado de la NIA. Marcadores moleculares citológicos, histológicos y microbiológicos para intentar determinar a que pacientes se les debe realizar una anoscopia de alta resolución. Entre ellos se puede destacar la gammatubulina, las proteínas marcadoras de daño del ADN, las betadefensinas o el tipaje del VPH y su integración.

También hay autores que propugnan en determinados grupos de riesgo, dada la alta incidencia de NIA pasar directamente a la anoscopia de alta resolución como test de cribado inicial.¹³

Tratamiento de la NIA

En la actualidad no hay estudios randomizados de actuación terapéutica para este tipo de lesiones.

El tratamiento tiene como objetivo eliminar la NIA grado II o III para prevenir la progresión a un carcinoma invasor con las mínimas alteraciones de la función anal.

La NIA I o de bajo grado no se considera necesario tratarla porque muchas de ellas regresan. Lo que se aconseja es a los 6 meses nueva anoscopia de alta resolución con biopsia del área previamente afectada para evaluar progresión o regresión sino existe progresión seguimiento anual con citología anal y anoscopia de alta resolución.

Existe un arsenal terapéutico amplio para tratar este tipo de lesiones sin ninguno de elección y hay que seleccionar el mismo en función de la localización y extensión de la enfermedad y disponibilidad y experiencia en cada centro. Tampoco hay que olvidar el riesgo de recurrencia, de lesiones metacrónicas y que el tratamiento de la NIA no elimina la infección por el VPH oncogénico lo que obliga a un seguimiento prolongado de este tipo de pacientes.²⁴

Hay dos líneas de tratamiento³¹:

a) **Tópicos:** Tricloroacético al 85%; crioterapia o congelación con nitrógeno líquido; cidofovir (se utiliza para tratar las infecciones para citomegalovirus); 5-fluorouracilo y el imiquimod que es una sustancia con propiedades inmunomoduladoras cuyo mecanismo de acción consiste en el incremento de la concentración de la enzima 2-5-oligoadenilato sintetasa que se asocia a una actividad inducida de interferon antivírico.

Estos dos últimos son los más utilizados con tasas de remisión histológica tras el tratamiento del 57 y 74% respectivamente (32, 33). Puede haber recurrencias a largo plazo pero llama la atención que suelen presentarse en zonas diferentes a la de la NIA inicial y por diferentes genotipos de VPH como consecuencia de reinfecciones. Se contemplan enfoques combinados de los dos.

b) **Tratamientos ablativos:** Láser CO₂; electrocoagulación mediante electrobisturí (tiene una recurrencia entre un 45 y un 57%); cirugía (resecciones locales de lesiones macroscópicas e intervenciones amplias con desplazamientos de colgajos e injertos de piel con o sin colostomía de descarga), se suele asociar a malos resultados y coagulación por infrarrojos.

Esta última técnica es una de las más utilizadas, se trata de un procedimiento que aplica un dispositivo térmico en la superficie de la lesión eliminándola. Se provoca una coagulación

térmica de los vasos sanguíneos a una profundidad controlada con muy poco sangrado. Permite tratar zonas extensas incluso sin anestesia dependiendo del área. Es seguro con una eficacia del 60-70% siendo mayor si se dan varias sesiones y en pacientes VIH negativo.³⁴

En la NIA grado II / III localizada se puede utilizar una u otra línea de tratamiento pero cuando es muy extensa en ocasiones es aconsejable primero tratamiento tópico con intención curativa o bien para reducir extensión y en un segundo tiempo utilizar un método ablativo.

¿Se puede prevenir la NIA y por tanto el carcinoma anal?

En primer lugar el empleo de preservativos previene la infección por VPH pero con una eficacia solamente parcial.

La vacunación contra el VPH en la prevención del carcinoma de cérvix es una realidad vacunando a todas las niñas antes de sus primeras relaciones sexuales, a través de la vacuna tetravalente que proporciona protección frente a los subtipos de bajo riesgo 6 y 11 (provocan el 90% de las verrugas genitales) y los subtipos de alto riesgo 16 y 18 del VPH (causan el 70% de los casos de cáncer de cérvix).³⁵

En cuanto al carcinoma anal más del 70% se atribuye al VPH subtipo 16. En octubre del 2009 la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó también el uso de la vacuna tetravalente en varones entre 9 y 26 años con el objetivo de prevenir la NIA y el carcinoma escamoso anal. Se sabe que lo ideal es vacunar antes de las primeras relaciones sexuales porque la vacuna es más eficaz en pacientes que no han estado aún en contacto con el VPH. Lo que no queda claro cuál debe ser el subgrupo porque obligaría a vacunar a toda la población masculina y hay que considerar si resulta coste-efectiva (teniendo en cuenta alto precio de la vacuna e incidencia del carcinoma anal).²⁴

Parece ser que la vacunación sería recomendable sobre todo en el colectivo homosexual³⁶ pero tampoco hay estudios que demuestren que su uso disminuye la incidencia de cáncer.

Serán necesarios nuevos trabajos que arrojen luz en un campo de investigación realmente apasionante.

Conclusiones

La NIA es una lesión producida por el VPH precursora del carcinoma escamoso anal cuya incidencia se va incrementando y que afecta fundamentalmente a los grupos que se definen población de riesgo.

La citología anal hoy por hoy es la prueba principal en el screening de la NIA en la población de riesgo sin olvidarnos de la inspección y tacto rectal.

La anoscopia de alta resolución en caso de alteración citológica apoyada en la biopsia nos confirma diagnóstico de NIA, localización, extensión y grado histológico.

No hay consenso a nivel internacional de establecer un programa de screening para detectar la NIA de forma precoz y de esta forma prevenir la progresión hacia carcinoma esca-

moso anal, si bien cada vez más grupos y sociedades científicas apuestan por él en la población de riesgo.

Es necesario que seamos capaces como en otras áreas de conocimiento de establecer equipos multidisciplinarios o grupos de trabajo con formación, en Hospitales de referencia, en los que por supuesto esté presente el cirujano colorrectal, para el manejo de estos pacientes, asegurando el éxito de un programa de screening y tratamiento de la NIA.

La NIA grado II / III hay que tratarla. Existen distintas alternativas terapéuticas de la NIA donde destacaría el imiquimod y la coagulación por infrarrojos y a veces la combinación de varios de ellos.

Queda mucho por definir en el papel de la vacunación contra el VPH y prevención de carcinoma anal.

En los próximos años, sin duda, una línea de investigación será profundizar en el conocimiento de la infección por el VPH y el carcinoma escamoso anal, donde aún nos queda mucho camino por recorrer.

Agradecimientos

Mi gratitud a mi equipo y a mis residentes que día a día realizan una labor impagable y que consiguen que el grupo de Cádiz sea realmente un grupo emergente.

Bibliografía

- Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol.* 2000; 19: 1-5.
- Congilosi SM, Madoff RD. Current therapy for recurrent and extensive anal warts. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1101-7.
- Palefsky JM, Holly EA, Gonzalez J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res.* 1991; 51: 1014-9.
- Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000; 342: 792-800.
- Vall Mayans M, Sanz Colomo B. Neoplasias asociadas al papillomavirus. *Tratado de SIDA en Internet.* 2007.
- Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1386-8.
- Fenger C, Nielsen VT. Intraepithelial neoplasm in the anal canal. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986; 94: 343-9.
- Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, Kelly G, Whatrup C, Mindel A, et al. Anal human papillomavirus infection: a comparative study of cytology, colposcopy and DNA hybridization as methods of detection. *Genitourin Med.* 1991; 67: 21-5.
- Frisch M, Fenger C, Van den Brule AJ, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59: 753-7.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101: 270-80.
- Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, Kelly G, Whatrup C, Mindel A, et al. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behaviour. *BMJ.* 1991; 303: 1243.
- Gorney BP, Waugh MA, Clarke J. Anal warts in heterosexual men. *Genitourin Med.* 1987; 63: 216.
- Palefsky JM, Rubin M. La epidemiología del virus del papiloma humano anal y de la neoplasia relacionada. *Obstet Gynecol Clin N Am* 36 (2009) 187-200.

14. Androphy EJ: Molecular Biology of Human Papillomavirus Infection and Oncogenesis. *J. Invest. Dermatol* 1994; 103 (2): 248-56.
15. Ball E. Virus papiloma humano. *Biología Molecular, genética y mecanismo oncogénico. Derm Venez* 1998; 37: 136-141.
16. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer Statistics, 2007. CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
17. Chang GJ, Berry JM, Jay N et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon rectum* 2002; 45: 453-8.
18. C. Ferrándiz- Pulido. Detección precoz de la neoplásica intraepithelial anal en pacientes de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102(10): 754-756.
19. Scholefield JH, Sonnex C, Talbot IC, Palmer JG, Whatrup C, Mindel A, et al. Anal and cervical intraepithelial neoplásica: possible parallel. *Lancet*. 1989; 2: 765-9.
20. Smith JH. Bethesda 2001. *Cytopathology*. 2002; 13: 4-10.
21. Parés D, Mullerat J, Pera M. Neoplasia intraepitelia anal. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(19): 749-55.
22. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 2005; 92: 1133-6.
23. Organización Mundial de la Salud. *Cancer, nota descriptiva nº 297*. Geneve: OMS; 2011.
24. Sendagorta E, et al. Detección precoz de la neoplasia intraepitelia anal en pacientes de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr*. 2011. Doi: 10.1016/j.ad.2011.01.005.
25. Fox P. Anal cancer screening in men who have sex with men. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4: 64-7.
26. 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.
27. Gagne SE, Jensen R, Polvi A, Da Costa M, Ginzinger D, Efrid JT, et al. High-resolution analysis of genomic alterations and human papillomavirus integration in anal intraepithelial neoplasia. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40: 182-9.
28. Palefsky JM. Diagnosis and management of HPV-associated anogenital dysplasia in HIV-infected men and women. *The PRN Notebook* 2004; 9: 24-31.
29. Charúa-Guindic L, Esquivel-Ocampo EA, Villanueva-Herrero JA et al. *Rev Gastroenterol Mex*, 2009; 74, 3: 195-201.
30. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 1127-34.
31. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive men who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12: 126-33.
32. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 2078-83.
33. Richel O, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, van Noesel C, Potthoff A. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 1301-7.
34. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM. Infrared coagulator treatment of high grade-dysplasia in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 56-61.
35. Schmiedeskamp, MR, Kockler DR. Human papillomavirus vaccines. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1344-1352.
36. Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modeling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 845-52.