

A citologia na prevenção do câncer anal

The cytology in anal cancer prevention

Eunice Beatriz Martin Chaves¹
Edison Capp²
Helena von Eye Corleta²
Heloísa Folgieri³

Palavras-chave
Neoplasias do ânus
Prevenção primária

Keywords
Anus neoplasms
Primary Prevention

Resumo

O câncer anal não tem sido considerado problema de saúde pública. No entanto, sua incidência vem aumentando em pessoas que praticam sexo anal receptivo, promíscuos e portadores de doenças sexualmente transmissíveis, principalmente HPV (papilomavírus humanos) e HIV (vírus da imunodeficiência humana). Nos últimos anos, em vários países, a incidência do câncer anal aumentou 1,5 vezes entre os homens e triplicou nas mulheres. Embora a literatura não reforce o rastreamento de rotina das lesões intraepiteliais anais nas populações de risco, seu uso racional baseia-se no sucesso obtido com o rastreamento por meio da citologia cervical na redução da incidência do câncer cervical. Neste artigo revisamos os métodos diagnósticos disponíveis e as possibilidades de tratamentos das lesões precursoras anais a fim de prevenir a evolução para o câncer anal. Os aspectos biológicos das lesões precursoras anais são semelhantes aos das lesões cervicais. Dessa forma, como o ginecologista é o principal responsável pelo acompanhamento das mulheres, poderia exercer um papel importante na prevenção do câncer anal mediante a realização de um diagnóstico precoce.

Abstract

Anal cancer was not considered a neoplasm of public health concern until recently. Nevertheless, it may be object of attention in groups in which its incidence is increasing: people who have anoreceptive intercourse, promiscuous people and people who have sexual transmitted diseases (HPV and HIV infection). The incidence of anal cancer increased 1.5 fold among men and tripled among women in recent years. Although there is no strong literature evidence that document the value of screening for ASILs (anal squamous intraepithelial lesions) in the risk population, the rationale screening relies upon the success of cervical cytology screening in the reduction of cervical cancer incidence. It was reviewed the availability of screening modalities that effectively diagnosis the precursor lesion and the possibility of treatments that can prevent ASILs from progressing to anal cancer. The biologic consequences of anal dysplasia or ASIL are considered analogous of those of cervical dysplasia so the gynecologists may contribute to this diagnosis and to the prevention of anal cancer.

¹ Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Professores, Doutores do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da UFRGS; Laboratório de Ginecologia e Obstetria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Professora e Mestre do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Fonte de financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência: Eunice Beatriz Martin Chaves – Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Serviço de Medicina Ocupacional – CEP: 90930-003 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: ebmchaves@hcpa.ufrgs.br

Introdução

O câncer anal é incomum, entretanto sua incidência vem aumentando nos últimos 30 anos, tanto nos Estados Unidos como em outras partes do mundo^{1,2} (B, A). Na população em geral sua incidência é maior entre as mulheres do que entre os homens³ (A).

A incidência do câncer anal nos Estados Unidos é de aproximadamente 8 casos em cada 100.000 pessoas/ano² (A). No Brasil, de acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), a estimativa da incidência de câncer de cólon e reto foi de 28.110 indivíduos em 2010, sendo 13.310 homens e 14.800 mulheres⁴ (A). Esses valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100.000 homens e 15 para cada 100.000 mulheres. O câncer anal representa 1 a 2% de todos os tumores do cólon e de 2 a 4 % de todos os tipos de câncer que acometem o intestino grosso⁴ (A).

À semelhança da prevenção do câncer cervical, a prevenção do câncer anal por meio da citologia poderia ser realizada pelo ginecologista naquelas mulheres que apresentarem um maior risco para essa patologia.

Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada no período de fevereiro de 1991 a março de 2011 por meio da pesquisa em algumas bases de dados como: BIREME, LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO, utilizando-se palavras-chaves citologia anal, câncer anal e neoplasia intraepitelial anal. Foram encontrados 124 artigos mais relacionados especificamente ao assunto. Os artigos selecionados foram classificados com base no grau de recomendação e nas forças de evidência, de acordo com a classificação da Associação Médica Brasileira, dando-se preferência para os níveis de evidência A ou B, sendo incluídos 41 artigos nesta revisão.

Canal anal

O canal anal inicia-se no orifício anal, ou ânus, que é revestido por pele completa (provida de pelos) e passa a ser recoberto, em direção cranial, por pele modificada (desprovida de pelos) até o nível da linha pectínea (do latim *pecten*, pente, ou linha dentada)³ (A). Acima da linha pectínea é encontrado tecido mucoso: mucosa retal. O canal anal anatômico inicia-se à altura da linha pectínea e termina no rebordo anal. No entanto, o canal anal cirúrgico inicia-se à altura do anel anorretal (formado pela alça do músculo puborretal) e termina no rebordo anal. Uma série de afecções proctológicas acometem o canal anal acima da

linha pectínea, estando anatomicamente situadas no reto, mas comportando-se como se pertencessem ao canal anal, estando dentro dos limites musculares deste⁵ (B). Da constatação deste fato deriva o conceito de canal anal cirúrgico. O canal anal ou ânus tem cerca de 5 cm de comprimento³ (A) e engloba a musculatura responsável pelo controle (continência) da evacuação fecal (Figura 1).

O canal anal e a cérvix uterina compartilham características embriológicas, histológicas e patológicas, pois ambos se desenvolvem a partir da membrana embrionária e apresentam sítios de fusão do tecido endodérmico e ectodérmico para formar a junção escamo-colunar. Essas áreas podem apresentar mudanças metaplásicas normais, bem como alterações displásicas principalmente relacionadas à infecção pelo papilomavírus humano (HPV).

Dessa forma, o câncer anal se assemelha mais aos cânceres genitais que aos do trato gastrointestinal.

Fatores de risco

Alguns fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial anal (NIA), sendo os mais significativos a infecção pelo HPV^{1,6} (B), o sexo anal receptivo, a infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) e os baixos níveis de CD4⁷⁻⁹ (B).

Embora o sexo anal receptivo esteja relacionado com alterações anais, alguns estudos não encontram associação entre o sexo anal e a infecção pelo HPV^{10,11} (B), sugerindo que outras formas de transmissão do HPV estejam envolvidas, como o contato genital mesmo sem penetração e também por meio de mãos e boca¹² (B).

Outros fatores associados com uma incidência aumentada de neoplasias anais comuns a ambos os sexos são o cigarro e um grande número de parceiros^{1,6} (B).

Neoplasia intraepitelial anal

A neoplasia intraepitelial anal é uma lesão precursora do carcinoma escamoso anal, semelhante à que ocorre no colo uterino, ambas associadas à infecção pelo papilomavírus^{13,14} (B). Diversos estudos epidemiológicos demonstraram o papel dos diferentes subtipos de HPV no desenvolvimento das neoplasias anogenitais¹⁵⁻¹⁸ (B).

As neoplasias intraepiteliais anais podem ser classificadas de acordo com o sistema de Bethesda em: lesões de baixo grau (LIABG), que incluem as neoplasias intraepiteliais anais de grau I (NIA I), e lesões de alto grau (LIAAG), que corresponderiam às neoplasias intraepiteliais anais de graus II e III (NIA II/NIA III). As lesões anais de alto grau são consideradas lesões pré-malignas e podem progredir para o câncer anal de forma similar ao que ocorre nas lesões cervicais de alto grau^{6,19-21} (B).

A infecção anal e cervical por HPV é mais prevalente em mulheres jovens em comparação com aquelas com mais de 50 anos. No entanto, a prevalência de infecção anal pelo HPV isolada permanece estável em todas as faixas etárias²⁰ (B).

Um estudo de coorte em mulheres adultas no Haváí mostrou que mulheres com infecção cervical pelo HPV apresentam um risco três vezes maior de infecção anal simultânea (OR=3,3; IC95% 2,5–4,4)²⁰ (B).

O Estudo de Frisch et al. isolou DNA do HPV-16 em 87% de 386 tumores anais, HPV-18 em 7% e HPV-33 em 6%¹ (B).

A detecção de múltiplos sorotipos de HPV está associada com lesões anais e sua progressão para lesões de alto grau em um seguimento de mais de dois anos em pacientes homens, HIV positivo e negativo, quando comparado com a presença de um único sorotipo de HPV ou ausência deste⁹ (B).

Embora a maioria das infecções causadas pelo papilomavírus não cause sintomas e seja autolimitada, a persistência dessa infecção por sorotipos oncogênicos está associada com câncer anogenital na mulher. Estudos clínicos têm mostrado que a vacina tem se mostrado altamente eficaz, mas somente naquelas mulheres que ainda não foram infectadas pelo HPV²² (A).

Incidência do câncer anal em pacientes HIV positivo

As mulheres HIV positivo têm apresentado um risco aumentado de lesões intraepiteliais anais quando comparadas às HIV negativo em vários estudos^{1,16} (B), associando-se à infecção pelo papilomavírus, que é o agente sexualmente transmissível relacionado ao câncer cervical²¹ (B). Em algumas populações, a prevalência da infecção pelo HPV anal em mulheres é maior que aquela da infecção cervical. Quanto à NIA, sua prevalência relatada é de 21 a 26% em mulheres HIV positivo e 6 a 8% em HIV negativo de alto risco⁸ (B).

Segundo Levi, em um grupo de 208 mulheres infectadas pelo HIV no Brasil, houve prevalência de múltiplos genótipos do HPV em 78,9% dos casos, em média 3.1 sorotipos por paciente²³ (B).

Embora pouco se conheça sobre a relação das lesões intraepiteliais e o câncer anal nas mulheres HIV positivo, Frisch et al. relataram um risco aumentado de 7,8 vezes de câncer anal *in situ* nessas mulheres¹ (B).

Na análise da incidência de câncer anal, houve um aumento na era pré-terapia antirretroviral de alto impacto (HAART) de 19/100.000 pessoas/ano (1992 a 1995) para 48,3/100.000 pessoas/ano (1996 a 1999) imediatamente após o início do uso da HAART e para 78,2/100.000 pessoas/ano mais recentemente (2000 a 2003) $p < 0.001$ ⁸ (B). Esses dados incluem homens e mulheres. Já a incidência do câncer cervical nas mulheres HIV positivo

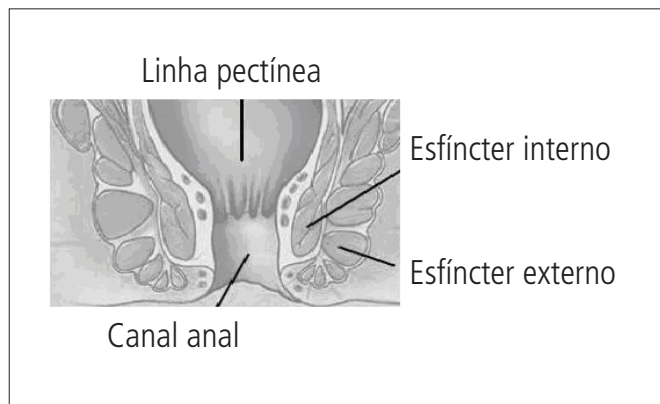


Figura 1 - Anatomia do canal anal. Semelhança entre epitélio cervical e anal – zona de transição do epitélio escamoso para o glandular.

mostrou-se diferente, superior à do câncer anal (149,9, 194,6 e 134,5/100.000 pessoas/ano nos períodos de 1992 a 1995, 1996 a 1999 e 2000 a 2003, respectivamente), não havendo aumentado de forma contínua após a introdução da HAART²⁴ (B). Em alguns estudos, o uso da HAART está associado a uma diminuição do risco do câncer cervical (risco relativo 0,48; $p = 0,019$), mas não do câncer anal²⁴ (B). O motivo dessa diferença não está claro, mas poderia ser reflexo do rastreamento ativo para neoplasia cervical, o que não ocorre para a neoplasia anal.

Em um estudo realizado em mulheres HIV positivo em modelos ajustados pelo CD4, nem a HAART nem a carga viral foram fatores independentes no risco da neoplasia intraepitelial anal²⁵ (B). O uso da terapia antirretroviral de alto impacto não mostrou diferença na prevalência de anormalidades na citologia anal^{8,25} (B).

Métodos diagnósticos da neoplasia intraepitelial anal

A citologia anal parece ser útil na detecção de neoplasias intraepiteliais anais^{5,26,27} (B, A, B). O procedimento de coleta é simples e indolor, podendo ser realizado com a coleta da citologia cervical. A interpretação da citologia anal tem sido realizada usando a classificação de Bethesda 2001²⁸ (B).

A sensibilidade da citologia anal, quando comparada à biópsia em homens HIV positivo, ficou entre 50 e 80%, semelhante à citologia cervical e à detecção de patologia quando os casos de atipias em células epiteliais de significado indeterminado (ASCUS) são incluídos entre os resultados anormais²⁹ (B).

Um estudo de coorte, prospectivo, mostrou que o valor preditivo da citologia pode melhorar com a repetição do exame, o valor preditivo positivo passando de 38 a 78% e o valor preditivo negativo de 46 para 79% após testes consecutivos por dois anos²⁹ (B).

O esfregaço da citologia anal pode ser coletado às cegas, introduzindo-se um *swab* ou cotonete umedecido em solução

fisiológica cerca de 5 cm dentro do canal anal na altura da zona de transição entre epitélio escamoso e glandular. A coleta é realizada por meio de movimentos de rotação com cerca de 10 a 12 giros. O esfregaço é produzido rolando-se o cotonete em torno de seu eixo sobre a parte transparente da lâmina (Figura 2), em faixas horizontais, até preencher toda a sua superfície²⁶ (A).

A citologia anal também pode ser coletada guiada por anuscopia para visualização da zona de transformação.

Um estudo comparando essas duas técnicas mostrou que a citologia realizada às cegas foi superior à guiada por anuscopia em 151 homens (27 *versus* 15 casos, $p=0,001$) em estudo clínico randomizado³⁰ (A).

Embora Pereira critique a citologia realizada às cegas e recomende a anuscopia com biópsia, seu estudo incluiu apenas 21 pacientes³¹ (B).

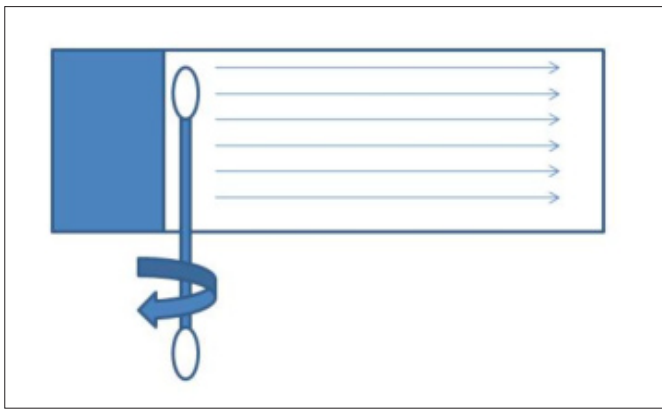


Figura 2 - Preparo da lâmina para a citologia anal. O esfregaço é produzido rolando-se o cotonete em torno de seu eixo sobre a parte transparente da lâmina, em faixas horizontais, até preencher toda a superfície da lâmina. Na parte fosca é colocada a identificação da paciente e do tipo de material. Fixar com etanol 90%. Modificado de Costa e Silva²⁶ (A).

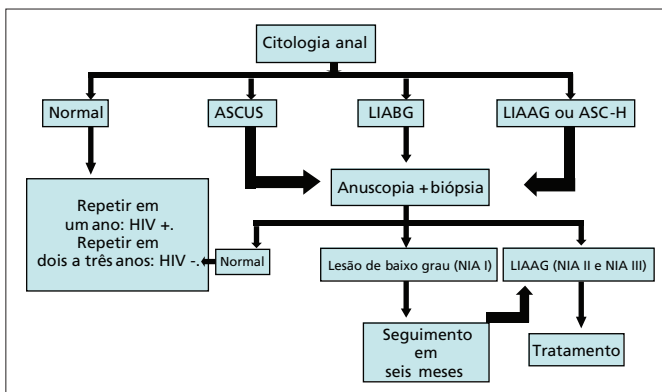


Figura 3 - Protocolo para rastreamento de lesões intraepiteliais anais, modificado de Park³² (B). NIA: neoplasia intraepitelial anal; LIABG: lesão intraepitelial anal de baixo grau; LIAAG: lesão intraepitelial anal de alto grau; ASC-H: atipias de significado indeterminado, em que não se pode afastar alto grau.

O estudo de Costa e Silva et al., comparando as diferentes formas de coleta da citologia anal, não demonstrou diferença significativa no índice de citologia insatisfatória ao comparar a coleta por *swab* de algodão, escova ou Dracon (*swab* de poliéster), cujos valores foram: 27,9, 19,5 e 18,3% respectivamente²⁶ (A). Já o Dracon na coleta para detecção do HPV-DNA mostrou 12% de resultados insatisfatórios²⁰ (B).

O achado de atipias de significado indeterminado em células epiteliais (ASCUS) na citologia anal deve servir de sinal de alerta para melhor acompanhamento dessas pacientes³² (B).

Pacientes com diagnóstico de ASCUS ou LIABG na citologia anal apresentam um risco de 46 a 56% de LIAAG na biópsia. Arain et al. sugerem que todos os pacientes com esse tipo de alteração na citologia anal sejam submetidos à anuscopia de alta resolução e biópsia, se necessário³³ (B).

A investigação anal mediante o protocolo de diagnóstico por citologia anal revelou 25% dos pacientes com lesões pré-invasivas¹³ (B).

Apesar das altas taxas de detecção de HPV, os estudos não correlacionam a simples presença do HPV com achados de atipia ou neoplasia intraepitelial anal na citologia. Dessa forma, a presença da captura híbrida para os diferentes sorotipos de HPV representa um fator determinante muito pobre na identificação de neoplasias intraepiteliais de alto grau nas pacientes HIV positivo, embora indiquem necessidade de acompanhamento.

Este estudo mostrou que a citologia apresenta uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 38% quando comparada à histologia¹⁶ (B). Assim, para esta população a citologia seria uma ferramenta melhor que a captura híbrida para o HPV em termos de rastreamento de neoplasia intraepitelial anal²⁷ (B).

Park e Palefsky sugerem a realização da citologia anal a cada ano nas pacientes HIV positivo e a cada dois a três anos nas HIV negativo (Figura 3). No caso de a citologia anal identificar ASCUS, LIABG, LIAAG ou Asc-H, as pacientes deveriam ser encaminhadas para anuscopia de alta resolução e biópsia quando necessário. No caso de confirmação de LIAAG ou câncer, deveriam ser submetidas a tratamento³² (B). Na confirmação histológica de LIABG, as pacientes poderiam ser submetidas a um tratamento mais conservador ou a um seguimento a cada seis meses³² (B).

Tratamento

As opções de tratamento nas lesões anais de alto grau são amplas em razão da falta de conhecimento da taxa de progressão para o câncer invasor, bem como pela indisponibilidade de anuscopia de alta resolução em diferentes regiões. As intervenções variam em termos de amplitude, resultando em menor ou

maior morbidade, podendo ser classificadas em não cirúrgicas e cirúrgicas³⁴ (B).

De forma semelhante à cérvix uterina, há uma variedade de agentes para tratamento tópico nas alterações anais, como podófilo-toxina, imiquimode, interferon, ácido tricloroacético e nitrogênio líquido³² (B), bem como as terapias ablativas: eletrocauterização, laser e LEEP³³ (B). A ressecção cirúrgica de lesões na circunferência anal está associada à perda do controle esfinteriano e perda involuntária de fezes. A anuscopia com excisão local de lesões iniciais apresenta menos morbidade³³ (B).

Estudos de custo-efetividade

Modelos matemáticos sugerem que o rastreamento rotineiro do câncer anal em homens que fazem sexo com homens seja custo-efetivo, melhorando a qualidade de vida dessa população^{35,36} (B, A).

Outros estudos de custo-efetividade da triagem diagnóstica para o câncer anal por meio da citologia em homens homossexuais mostraram-se desfavoráveis, principalmente devido aos resultados falso-positivos, à possibilidade de tratamento das neoplasias intraepiteliais anais de alto grau, bem como às taxas de regressão das lesões intraepiteliais anais de baixo grau. Dessa forma, é sugestivo que a triagem para mulheres HIV positivo apresente probabilidade ainda menor de custo-eficácia³⁷ (A).

Lam e colaboradores, comparando a anuscopia de alta resolução (AAR), teste para o HPV e citologia anal em homens homossexuais, sugerem que a AAR seja o exame mais custo-efetivo para detectar neoplasia anal de alto grau. Os custos nos Estados Unidos (EUA) por procedimento AAR, citologia e teste

de HPV foram de US\$ 193, US\$ 90 e US\$ 95 respectivamente. Embora a AAR apresente um maior custo, este foi compensado pela alta sensibilidade e baixa especificidade do HPV e teste de citologia naquele país³⁸ (A).

Conclusões

Embora não tenhamos fortes evidências na literatura para documentar a importância da citologia anal no rastreamento de lesões anais intraepiteliais em populações de risco, seu valor baseia-se no sucesso da citologia cervical na redução da incidência do câncer cervical.

Evidências indiretas sugerem a realização do rastreamento das NIAs em populações de risco, como: aumento da incidência do câncer anal, disponibilidade e facilidade de realização do rastreamento desta população, e a possibilidade do tratamento precoce de lesões intraepiteliais, impedindo a progressão para o câncer anal^{8,39,40} (B, A, A).

A citologia anal descrita acima é simples de ser realizada e possibilita o rastreamento de mulheres que apresentam um maior risco de desenvolver câncer anal, principalmente aquelas HIV positivo, com CD4 menor do que 200 cells/mm³, fumantes e com citologia cervical alterada⁴¹ (A). No entanto, mais estudos de custo-efetividade são necessários para determinar a sua realização na rotina, mesmo nesta população.

Esta revisão visa a alertar os ginecologistas para a possibilidade de um diagnóstico precoce das NIAs, principalmente naquelas mulheres que apresentam um maior risco de desenvolvê-las⁴¹ (A).

Leituras suplementares

1. Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *BMJ*. 1993;306(6875):419-22.
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-8.
3. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v87-92.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010. Available at: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>
5. Leiman G. Anal screening cytology. *Cytojournal*. 2005;2(1):5.
6. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. *AIDS*. 1994;8(3):283-95.
7. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(11):843-9.
8. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(1):52-6.
9. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*. 1998;177(2):361-7.
10. Law CL, Thompson CH, Rose BR, Cossart YE. Anal intercourse: a risk factor for anal papillomavirus infection in women? *Genitourin Med*. 1991;67(6):464-8.
11. Moscicki AB, Durako SJ, Houser J, Ma Y, Murphy DA, Darragh TM, et al. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV-infected and uninfected adolescents. *AIDS*. 2003;17(3):311-20.
12. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157(3):218-26.
13. Membrilla-Fernández E, Pares D, Alameda F, Pascual M, Courtier R, Gil MJ, et al. [Anal intraepithelial neoplasia: application of a diagnostic protocol in risk patients using anal cytology]. *Cir Esp*. 2009;85(6):365-70.
14. Oon SF, Winter DC. Perianal condylomas, anal squamous intraepithelial neoplasms and screening: a review of the literature. *J Med Screen*. 2010;17(1):44-9.
15. Ferenczy A, Coutlee F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ*. 2003;169(5):431-4.
16. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect*. 2005;81(2):142-6.
17. Nadal SR, Manzione CR. Rastreamento e seguimento dos portadores de lesões anais induzidas pelo papilomavirus humanos como prevenção do carcinoma anal. *Rev Bras Coloproct*. 2009;29(2):250-3.
18. Negri F, Montale F, Pollastro M, Savioli C, Comanducci F, Morando A. [New possibility of genetic characterization of human papillomavirus in pathology of male and female genitalia]. *Minerva Ginecol*. 1994;46(7-8):377-83.

19. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;(Suppl 40470).
20. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(11 Pt 1):2550-6.
21. Mogtomo ML, Malieugoue LC, Djiepgang C, Wankam M, Moune A, Ngane AN. Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. *Infect Agent Cancer.* 2009;4:9.
22. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(RR-2):1-24.
23. Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares J, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis.* 2002;6(3):129-35.
24. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med.* 2008;148(10):728-36.
25. Hessel NA, Holly EA, Efid JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS.* 2009;23(1):59-70.
26. Costa e Silva IT, Gimenez FS, Guimarães RA, Camelo RT, Melo MN, de Barros FS, et al. [Anal cytology as a screening method for early detection of anal cancer: are hydrophilic cotton smears really unsatisfactory?]. *Acta Cir Bras.* 2005;20(1):109-14.
27. 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 hybridisation as methods of detection. *Genitourin Med.* 1991;67(1):21-5.
28. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9.
29. 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(5):415-22.
30. Vajdic CM, Anderson JS, Hillman RJ, Medley G, Grulich AE. Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect.* 2005;81(5):415-8.
31. Pereira AC, Lacerda HR, Barros RC. Diagnostic methods for prevention of anal cancer and characteristics of anal lesions caused by HPV in men with HIV/AIDS. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(4):293-9.
32. 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(2):126-33.
33. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal.* 2005;2(1):4.
34. Pineda CE, Welton ML. Management of anal squamous intraepithelial lesions. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(2):94-101.
35. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA.* 1999;281(19):1822-9.
36. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Palefsky JM. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med.* 2000;108(8):634-41.
37. Czoski-Murray C, Karnon J, Jones R, Smith K, Kinghorn G. Cost-effectiveness of screening high-risk HIV-positive men who have sex with men (MSM) and HIV-positive women for anal cancer. *Health Technol Assess.* 2010;14(53):iii-iv, ix-x, 1-101.
38. Lam JM, Hoch JS, Tinmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS.* 2011;25(5):635-42.
39. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2006;43(2):223-33.
40. Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect.* 2001;77(5):327-31.
41. Tandon R, Baranoski AS, Huang F, de las Morenas A, Vragovic O, Sullivan M, et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):21e1-6.