

Artículo de revisión

Utilidad de la citología en la pesquisa de cáncer anal.

Usefulness of cytology in screening of anal cancer.

Toro de Méndez Morelva.

Departamento Bioanálisis Clínico. Cátedra de Citología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. C.P. 5101. Venezuela.

Recibido: enero de 2024–Aceptado: abril de 2024

RESUMEN

La citología anal es un método de laboratorio eficaz para la pesquisa de cáncer y sus lesiones precursoras, designadas con el término citológico de Lesión Intraepitelial Escamosa (siglas en inglés SIL) e histopatológico Neoplasia Intraepitelial Anal (siglas en inglés AIN), en conjunto con la anoscopia y la biopsia. El objetivo de este artículo fue conocer la utilidad del estudio cito-morfológico en la pesquisa de cáncer anal y su lesión precursora obligatoria: AIN 3 / HSIL en poblaciones de riesgo. Se trata de una neoplasia cuya incidencia va en aumento. Aunque en la población general es más frecuente en mujeres que en hombres, existe un grupo especial de población de riesgo afectado con mayor frecuencia representado por individuos inmunosuprimidos por virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV), con infección persistente por virus papiloma humano (siglas en inglés HPV) oncogénico (principalmente HPV16), hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (MSM), personas que son sexo ano-receptores, bisexuales, fumadores, trasplantados y mujeres con patología de cuello uterino. Sus bases patogénicas son semejantes a la del cáncer de cuello uterino, detectándose en muchos casos en estadios avanzados; contrario a dicha neoplasia, no existen lineamientos universales estandarizados de pesquisa de cáncer anal y sus lesiones precursoras, por lo que la citología anal, cuyos parámetros están bien establecidos por la clasificación citológica del Sistema Bethesda 2014, podría contribuir en la evaluación clínica inicial de la población de riesgo

para este tipo de neoplasia, a fin de establecer sus características epidemiológicas, clínico-patogénicas y cito-histológicas en esta localidad, para favorecer su detección y tratamiento oportuno, especialmente en estadio precoz, así como para el control anual y evaluar persistencia/recurrencia. Educar a la población sobre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer anal parece ser la mejor estrategia preventiva.

PALABRAS CLAVES

Cáncer anal, lesión intraepitelial, neoplasia intraepitelial, citología, pesquisa.

ABSTRACT

Anal cytology is an effective laboratory method for detecting cancer and its precursor lesions. It is designated by the cytological term Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) and histopathological Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN), in conjunction with anoscopy and biopsy. The objective of this article was to know the usefulness of cyto-morphological study in the screening of anal cancer and its obligatory precursor lesion: AIN 3 / HSIL in risk populations. It is a neoplasia whose incidence is increasing. Although in the general population, this lesion is more common in women than in men, there is a special group of population at risk affected more frequently. Such group is represented by individuals immunosuppressed by acquired immunodeficiency virus (HIV), with persistent infection by human papillomavirus

oncogenic (HPV), mainly HPV16, men who have sexual relationships with other men (MSM), people who are sex-receptive, bisexual, smokers, transplant recipients and women with cervical pathology. The pathogenic bases of the lesion are similar to that of cervical cancer, being detected in many cases in advanced stages. Contrary to this neoplasia, there are no standardized universal guidelines for screening of anal cancer and its precursor lesions. So anal cytology, whose parameters are well established by the cytological classification of the Bethesda System 2014, could contribute to the initial clinical evaluation of the disease in the population at risk for this type of neoplasia, in order to establish its epidemiological, clinical-pathogenic, and cyto-histological characteristics in this locality. Aiming to promote its detection and timely treatment, especially in the early stage, as well as for annual control and to evaluate persistence /recurrence. Educating the population about the risk factors for developing anal cancer seems to be the best preventive strategy.

KEY WORDS

Anal cancer, intraepithelial lesion, intraepithelial neoplasia, cytology, screening.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma anal es relativamente raro en la población general, sin embargo, las cifras de morbilidad específicamente han aumentado en ciertos grupos de población considerados de riesgo para esta neoplasia, incluyendo hombres y mujeres con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), ocurre con mayor frecuencia en hombres que tienen sexo con hombres (MSM), pacientes trasplantados y con enfermedad autoinmune. Ahora se incluyen también a las mujeres que han padecido de una patología en cuello uterino como una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 3 / CIN 3 o Lesión Intraepitelial de alto grado / HSIL, asociada a infección por virus papiloma humano / HPV oncogénico [1-3]. El conocimiento de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la neoplasia anal permitiría priorizar

y estandarizar las medidas de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, especialmente de la lesión intraepitelial de alto grado, reduciendo significativamente el riesgo de cáncer anal invasor [4]. Aunque el cáncer anal de tipo epidermoide es menos común que otras neoplasias gastro-intestinales malignas, la incidencia continúa aumentando con el tiempo. Se estimó que para el año 2022, se detectaron 9.760 nuevos casos de cáncer anal en ambos sexos y ocurrieron 1.870 muertes. Cuando se separaron las cifras por sexo, se apreció que las mujeres fueron las más propensas a sufrir de esta neoplasia, con cifras de morbilidad igual a 6.580 casos y de mortalidad 1.010 casos, en comparación con los hombres, 3.180 y 860 respectivamente [3].

En contraste con el cáncer de cuello uterino, no existen programas de pesquisa bien establecidos para el cáncer anal y sus lesiones pre-malignas o precursoras conocidas con el término histopatológico de Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) o citológico, Lesión Intraepitelial Anal de alto grado (HSIL), las cuales son curables si se detectan y tratan a tiempo, impidiendo así su progresión a neoplasia anal invasora [4]. Actualmente, los expertos recomiendan evaluar a la población de riesgo, inicialmente, con el análisis cito-morfológico, el tacto rectal, la anoscopia de alta resolución y el test molecular para la genotipificación de HPV oncogénico [5-9]. La citología o análisis cito-morfológico es utilizado ampliamente para la pesquisa de cáncer y, especialmente, de lesiones pre-malignas a nivel de cualquier órgano corporal, del cual pueda obtener una muestra celular. Al igual que en cuello uterino, la citología anal tiene sus fundamentos y criterios morfológicos bien establecidos por el sistema Bethesda 2014 [9,10]. El objetivo de este artículo fue conocer la utilidad del estudio cito-morfológico en la pesquisa de cáncer anal y su lesión precursora obligatoria: AIN 3 / HSIL en poblaciones de riesgo

Aspectos epidemiológicos de la Neoplasia Anal

La mortalidad por carcinoma anal de células escamosas o epidermoide, tipo histológico de cáncer anal más frecuente [11], es relativamente rara en la población general, sin embargo, la

morbilidad ha ido aumentando en ciertas poblaciones consideradas de riesgo para esta neoplasia

Conocer los factores de riesgo asociados al cáncer anal permitiría priorizar a los individuos de mayor riesgo y que requieren una evaluación inmediata para la detección precoz de esta neoplasia, fundamentalmente la HSIL, mediante la estandarización de las estrategias incluidas en los programas de pesquisa y tratamiento oportuno, así como para investigación y prevención [1].

Entre la población considerada de mayor riesgo para cáncer anal se incluyen hombres y mujeres con

las respectivas siguientes características, resumidas en la Tabla 1, los individuos que viven con HIV y con infección persistente por HPV oncogénico, principalmente los genotipos virales 16 y 18, hombres que tienen sexo con hombres (MSM) especialmente jóvenes cuya edad promedio es de 28,8 años \pm 8 años, transexuales, trasplantados, fumadores y las mujeres que además han padecido de una patología en cuello uterino como una neoplasia intraepitelial cervical grado 3/HSIL [1,2,5,6,12,13].

TABLA 1.
Población de riesgo para cáncer anal.

<ul style="list-style-type: none"> -Hombres que tienen sexo con hombres (<i>MSM</i>), ≥ 35 años, ano-receptor. -Individuos <i>HIV</i> positivo / Inmunosuprimidos: trasplantados. -Individuos <i>HPV</i> oncogénico positivo persistente. -Patologías benignas: inflamación, fístulas, fisuras, hemorroides, verrugas ano-genitales. - Con masa/sangrado anal. -Fumadores. -Mujeres de mediana edad, que además tienen antecedente de patología de cuello uterino anormal: <i>HSIL / Ca</i>, que practica sexo anal.

La infección por HPV de alto riesgo oncogénico en un factor necesario, aunque insuficiente, para el desarrollo de la neoplasia invasora anal. Semejante a la carcinogénesis del cuello uterino, el desarrollo de cáncer anal está precedido por lesiones precursoras que inician con la infección persistente por cualquiera de los genotipos de HPV oncogénicos, los cuales están presentes en aproximadamente el 90% de los cánceres anales y su precursor obligatorio, la HSIL [1,8,14,15]. La carcinogénesis anal en pacientes HIV positivos ocurre debido a la persistencia del HPV oncogénico y su integración al DNA celular, favorecida por la interacción sinérgica entre dichos virus de transmisión sexual, que provocan principalmente, alteraciones en el microambiente anal y en la integridad epitelial anal. La coinfección y su bidireccionalidad influye en el efecto patogénico de ambos virus. En las células epiteliales anales, especialmente a nivel de la zona de transformación ano-rectal (ZT ano-rectal), con integración del DNA viral en el DNA celular, se produce una sobreexpresión descontrolada de los oncogenes virales HPV E6 y E7, lo cual conlleva a

la reducción de la actividad antitumoral de las principales proteínas supresoras de tumor, p53 y pRb, con la consecuente proliferación celular excesiva, sin control y el bloqueo de la apoptosis, ocasionando en el tiempo inestabilidad cromosómica, inmortalidad celular y el surgimiento de un clon celular maligno, con eventual progresión a neoplasia invasora. Estos eventos moleculares suceden en un microambiente anal dominado por los efectos en el sistema inmune, inducidos y mantenidos por proteínas del HIV, que aumentan el potencial oncogénico del HPV, al incrementar la sobreexpresión de sus oncogenes E6/E7 en otras células epiteliales infectadas, facilitando así la inducción a la transformación celular maligna [15]. Por tanto, un factor de riesgo claro para el desarrollo de cáncer anal es la coinfección de HIV y HPV oncogénico.

Actualmente, se incluyen también entre los individuos de riesgo a padecer cáncer anal, a las mujeres que tienen un historial de patología de cuello uterino asociada a cualquier HPV oncogénico, especialmente aquellas que son sexo ano-receptoras, fumadoras y promiscuas

(2,16-18]. Aunque la evaluación citológica anal es baja en pacientes con citología de cuello uterino anormal (alrededor del 5,5%), la prevención del cáncer anal podría ser apoyada con la pesquisa citológica en estas pacientes, cuya edad más frecuente es sobre los 39 años [18]. Debido a que los mismos genotipos de HPV que se detectan en cuello uterino de pacientes con HSIL o cáncer de cuello uterino pueden también detectarse en el canal anal, es de interés realizar la genotipificación viral en muestras anales de estas pacientes para así poder establecer su nivel de riesgo para cáncer anal [5,17]. La mayoría de las infecciones anales son por HPV oncogénico como el HPV 16 (entre 43,3% y 70,0%), pero también son frecuentes las causadas por HPV de bajo riesgo, especialmente HPV 6 (entre 24,5% y 45,0%), así como también la infección por más de un tipo de HPV o infección múltiple, estando presentes estos en cavidad anal (80%) e inclusive en cavidad oral [8, 16], por lo que la vigilancia periódica de estas pacientes podría evitar la morbilidad por neoplasia anal. En este sentido, inclusive, se propone la atención especial a los MSM, seropositivos para HIV, en edades comprendidas entre 18 y 26 años, sean vacunados contra el HPV para su protección y cuidado, siendo mejor antes de iniciar actividad sexual, ante el riesgo que pueda significar esta infección viral para neoplasia anal, pues el 74% de estos jóvenes podría desarrollar una Lesión Intraepitelial Anal de bajo grado (LSIL) y el 34%, una HSIL [14]. Considerando entonces las evidencias, la población de riesgo debería someterse a la pesquisa anual, de igual forma que sucede para el cáncer de cuello uterino, particularmente para la detección y tratamiento oportuno de la HSIL [9,19].

La citología para la detección precoz de la Neoplasia Anal.

La citología es una herramienta de pesquisa de cáncer y particularmente de lesiones pre-malignas que puede ser realizada en cualquier órgano del cuerpo, del cual se pueda obtener una muestra celular. Es amplia y universalmente utilizada en la pesquisa de cáncer de cuello uterino asociado a la infección persistente por HPV oncogénico, con elevada efectividad. En la pesquisa de cáncer de cuello uterino, el estudio morfológico de las células

ha sido de gran utilidad, al igual que en muchas otras neoplasias, sin embargo, en el caso del cáncer anal aún se estudia su impacto en la detección citológica precoz de la lesión pre-maligna o HSIL anal [9].

El cáncer anal está precedido por un espectro de lesiones pre-malignas que frecuentemente surgen en la ZT ano-rectal, las cuales son denominadas con el término citológico de Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado / HSIL, o histopatológico de Neoplasia Intraepitelial Anal / AIN [11]. La AIN grado 3 es la lesión precursora obligatoria del cáncer anal, por lo que su detección precoz y oportuno tratamiento disminuiría el desarrollo y mortalidad por la neoplasia anal maligna, especialmente en las ya mencionadas poblaciones de alto riesgo. El análisis cito-morfológico se basa en el reconocimiento microscópico de las células pre-malignas que se descaman de las HSIL [10,15,20]. El sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino ha establecido también parámetros para el análisis e informe citológico de muestras celulares anales con fines de pesquisa de cáncer anal y sus lesiones precursoras [10]. Los pacientes deberán cumplir con ciertas condiciones que garantizan una correcta interpretación de los hallazgos citológicos como evitar el coito anal, no usar lubricante y vaciar el recto sin usar enemas, eliminando el exceso de restos fecales mediante aseo perianal usando agua y jabón. Además, el personal que toma la muestra citológica deberá ser consciente que debe ser del canal anal, incluyendo fundamentalmente la ZT ano-rectal y el instrumento de toma de muestra que se utilice para ello, debe tener suficiente longitud para alcanzar dicha zona anatómica sin causar sangramiento; una sugerencia es utilizar el cytobrush, mismo que se utiliza para la toma de muestra citológica del canal endocervical. La muestra citológica anal consiste en introducir el instrumento de toma de muestra disponible (evitando el uso del hisopo) 2-3 cm dentro del ano y extraerlo con un movimiento de rotación que permita obtener células representativas de todo el canal anal. Es importante evitar la distorsión celular durante la elaboración del extendido celular y realizar la fijación inmediata del material celular obtenido, lo cual proporcionará muestras adecuadas para interpretación citológica [9,21, 22].

La estructuración del formato para el informe de la citología anal consta de un apartado para la adecuación de la muestra, seguido de la

categorización general y el informe citológico propiamente dicho, el cual debe ser descriptivo [10]. Este formato se resume en la Tabla 2.

TABLA 2.

Sistema Bethesda 2014 para el informe de los hallazgos de la citología anal [10].

<p>TIPO DE FROTIS: Indicar si es frotis convencional (Papanicolaou), en base líquida (Pap test) u otro (especificar).</p>
<p>ADECUACIÓN DE LA MUESTRA:</p> <p>1. SATISFACTORIA: describir la presencia o ausencia de componente glandular columnar rectal o de la Zona de Transición (ZT) ano-rectal (metaplasia escamosa). Cualquier otro elemento limitante: oscurecimiento por materia fecal, sangre, inflamación, artefactos: lubricante, etc.</p> <p>2. INSATISFACTORIA: especificar el motivo: Muestra rechaza/ no procesada por...; Muestra procesada y examinada pero no informada por...</p> <p>Motivos: contaminación excesiva con bacterias o materia fecal, acelular, hipocelular o sólo compuesta por células escamosas anucleadas, excesiva sangre y/o inflamación, artefacto: lubricante... Otro: especificar.</p>
<p>CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional):</p> <p>1. Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.</p> <p>2. Anormalidades en Células Epiteliales Escamosas y/o Glandulares.</p>
<p>INTERPRETACIÓN / RESULTADO:</p> <p>1. Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad: cuando no existe ninguna evidencia morfológica de neoplasia.</p> <p>Incluye las células escamosas nucleadas bien preservadas y glandulares columnares rectales normales. También los elementos no epiteliales (sanguíneos/inflamatorios), así como la presencia de organismos patógenos y otros hallazgos no neoplásicos (cambios celulares reactivos benignos degenerativos, inflamatorios. Células metaplásicas y células queratóticas: hiper/paraqueratosis).</p> <p>1.1- ORGANISMOS:</p> <p>Organismos fúngicos consistentes con <i>Cándida spp.</i></p> <p>Cambios celulares consistentes con infección por <i>Virus del herpes simple tipo 2.</i></p> <p>Amibas (quistes/trofozoitos).</p> <p><i>Enterobius vermicularis.</i></p> <p>Otros: especificar.</p> <p>1.2. HALLAZGOS NO NEOPLÁSICOS:</p> <p>Metaplasia escamosa.</p> <p>Cambios queratóticos (hiper y paraqueratosis).</p> <p>CAMBIOS CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS A:</p> <p>Inflamación.</p> <p>Degenerativos.</p> <p>Reparativos.</p> <p>2. Anormalidades en Células Epiteliales: ver Interpretación/Resultado (especificar si es en células Escamosas o en Glandulares).</p> <p>2.1. EN CÉLULAS ESCAMOSAS:</p> <p>2.1.1. CÉLULAS ESCAMOSAS CON ATIPIAS:</p> <p>- De significado indeterminado (<i>ASC-US</i>).</p> <p>-Que no excluyen una lesión Intraepitelial de alto grado (<i>ASC-H</i>).</p> <p>2.1.2. LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA (<i>SIL / LIE</i>):</p> <p>- de bajo grado (<i>LSIL / LIEBG</i>): incluye la infección por VPH y la displasia leve ó NIA1).</p> <p>- de alto grado (<i>HSIL / LIEAG</i>): incluye la displasia moderada/NIA2 y la displasia severa/NIA3-Carcinoma <i>in situ</i>).</p> <p>2.1.3. Carcinoma de células escamosas ó Carcinoma Epidermoide.</p> <p>2.2. EN CÉLULAS GLANDULARES: aún sin definir, pero se puede sugerir:</p> <p>2.2.1. Alteraciones morfológicas sugestivas de Displasia.</p> <p>2.2.2. Adenocarcinoma anal.</p> <p>2.2.3. Enfermedad de Paget con extensión anal.</p> <p>2.2.4. Posible Adenocarcinoma rectal.</p> <p>2.2.5. Neoplasia metastásica.</p>
<p>3. NOTAS EDUCATIVAS O SUGERENCIAS (opcional): las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicación reciente).</p> <p>Repetir muestra por ser insatisfactoria, especialmente en paciente de riesgo.</p> <p>Control post-tratamiento para reevaluar morfología celular...</p> <p>4. PRUEBAS AUXILIARES / Biomarcadores: Proporcionar una descripción breve del método utilizado.</p> <p>5. INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA ASISTIDA CON REVISIÓN AUTOMATIZADA: informar si la muestra fue examinada con un equipo automatizado. Especificar.</p>

Al igual que para la pesquisa de cáncer de cuello uterino, las muestras celulares anales deben cumplir con ciertos parámetros de adecuación que garanticen un resultado lo más certero posible. Una muestra citológica anal deberá contener un mínimo

de celularidad que dependerá del tipo de muestra; si ésta es obtenida de forma convencional dicho material celular deberá estar bien preservado y ser visible, con aproximadamente entre 2.000 y 3.000 células escamosas nucleadas y presencia de

celularidad glandular columnar rectal y/o células metaplásicas, que garantiza que la zona de transformación ano-rectal fue muestreada. No deben existir elementos que oscurezcan el material celular como excesivo material fecal, bacterias, sangre y/o inflamación, tampoco deberán ser hipocelulares o acelulares [10]. Un aspecto de interés en la citología anal es el porcentaje de muestras inadecuadas para estudio citológico anal que puede alcanzar cifras entre 4% y 10% [5, 23], causando desaliento tanto en el clínico como en el paciente, considerando además, que una citología insatisfactoria no necesariamente es negativa para neoplasia anal, especialmente en individuos con factores de riesgo y con edad promedio de 45 años, quienes podrían presentar una lesión clínicamente significativa a los dos siguientes años, hasta en un 68% [9,23,24]. Las causas de estas muestras citológicas anales insatisfactorias tienen que ver principalmente con un error de muestra, debido a la falta de una mayor habilidad en la técnica de toma de muestra, al tipo de instrumento utilizado, así como debido a factores que interfieren en la correcta visualización y evaluación morfológica del material celular [9, 24]. Por ello, se sugiere establecer algoritmos de manejo clínico estrictos para los casos con citología anal insatisfactoria, a fin de descartar la existencia de una lesión oculta de interés clínico.

Dependiendo de la morfología celular, las citologías anales pueden incluirse en la categorización general negativo para lesión intraepitelial, que incluye los procesos infecciosos y los cambios reactivos benignos, o en la categoría anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares (ver Tabla 2). La lesión intraepitelial escamosa de alto grado / HSIL (AIN 3) se incluye dentro de la subcategorización: anormalidades en células epiteliales escamosas. También se incluye en esta subcategorización, el cuadro citológico de cáncer anal invasor, frecuentemente epidermoide o de células escamosas. En relación a la HSIL, lesión precursora obligatoria para el cáncer anal invasor, es imperioso mejorar su reconocimiento morfológico, pues tiende a ser subestimada cuando se correlaciona con el estudio histopatológico. En este sentido, se ha demostrado que las deficiencias en la correlación cito-histológica en las HSIL ocurre debido básicamente a la presencia de pocas

células anormales y también al pequeño tamaño que exhiben las células que descaman de las lesiones queratinizantes, por lo que es necesario un análisis cito-morfológico cuidadoso aunado a una muestra celular de calidad, que garantizaría la detección eficaz de la neoplasia anal pre-maligna [9,20]. La otra subcategorización y correspondiente a las anormalidades en células epiteliales anales de origen glandular, aún está por definirse, como sucedió con su contraparte en cuello uterino. Por lo que se requiere de más investigaciones para mejorar este aspecto citológico [9].

Estrategias actuales para la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la Neoplasia Anal.

La prevención del cáncer anal tiene dos puntos críticos, según señalan Macedo y cols 2023 [25]; primero, la tasa de incidencia de este cáncer es mayor en algunos grupos de población y en segundo lugar, aún no existen pautas bien definidas para la pesquisa de cáncer anal. Debido a la íntima relación existente entre la infección por HPV oncogénico y la infección por HIV en la población especial de riesgo, ahora se proponen estrategias para inclusive detectar lesiones anales ocultas, al igual que en el diagnóstico definitivo de lesiones clínicamente significativas (HSIL) en cuello uterino [26-28]. Entre éstas, complementar el análisis citológico anal con la genotipificación y carga viral de HPV (cotesting) y realizar la tinción dual inmuno-citoquímica para p16INK4a/Ki67, y así confirmar, mediante la sobreexpresión de estos biomarcadores celulares, la transformación celular inducida por un HPV oncogénico, siendo de especial aplicación en la evaluación inicial de los casos citológicos con atipias que no descartan una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) o aquellos consistente con HSIL, así como el análisis de alteraciones epigenéticas frecuentes como la metilación del DNA (marcador de regresión tumoral), entre otros y aplicar el algoritmo apropiado de manejo y cuidado del paciente oportuno [8,25,29-32].

Finalmente, la prevención, detección precoz y tratamiento oportuno del cáncer anal y especialmente la HSIL, constituyen la base de la reducción de la morbilidad por este tipo de

neoplasia, en la población de riesgo. En este sentido, el estudio The Anal Cancer/HSIL Outcomes (ANCHOR), que incluyó 4.446 pacientes con HIV, estableció que el tratamiento de las lesiones displásicas (HSIL) fue muy eficaz para reducir las tasas de cáncer escamoso invasivo [19].

CONCLUSIONES

Aunque el cáncer anal no es una causa de mortalidad importante, la morbilidad está aumentando especialmente en la población de riesgo. La principal estrategia de prevención es educar a la población general sobre el conocimiento de los factores de riesgo para esta neoplasia. La pesquisa de cáncer anal y sus lesiones precursoras (HSIL) podría iniciar con el análisis citológico para descartar neoplasia pre-maligna o maligna, cuyo valor ha sido demostrado en otros tipos de cáncer como el de cuello uterino. En mujeres con infección por HPV oncogénico y seropositivas para HIV con historial de citología de cuello uterino anormal, es recomendable la evaluación anal para descartar una posible neoplasia.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de la Biblioteca de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, en la persona de la Lcda. Yasmira Sosa, por facilitar la obtención de referencias actualizadas en extenso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Clifford GM, Georges D, Shiels MS y cols. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int. J. Cancer.* 2021; 148:38-47. doi.org/10.1002/ijc.33185
- [2] Hossain M S, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi D J, John A, Lim Y C, Kibria K M, Mohiuddin A M, Ming L C. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers.* 2022; 14 : 1732 - 1756. doi.org/10.3390/cancers14071732.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer. J. Clin.* 2023; 73: 17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
- [4] 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, Aboulafia 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; 386: 2273-2282. doi: 10.1056/NEJMoa2201048.
- [5] Gaisa MM, Sigel KM, Deshmukh AA, Lenskaya V, Chan CA, Silvera R, Winters J, Liu Y. Comparing Anal Cancer Screening Algorithms Using Cytology and Human Papillomavirus DNA Testing in 3 High-Risk Populations. *J. Infect. Dis.* 2021; 224: 881-888. doi: 10.1093/infdis/jiaa801
- [6] Fernández Isart M, Serra Esteban J, Segura Sampedro JJ, Amengual Antich I, Martínez Ortega MA, Forteza Balades A, Riera Jaume M, González Argente X. Anal intraepithelial neoplasia screening in patients with human immunodeficiency virus infection. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2022; 114: 713-718. doi: 10.17235/reed.2022.8489/2021.
- [7] Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, Cuming T, Nathan M, Goldstone S, Richel O, Barroso LF, Darragh TM, Law C, Bouchard C, Stier EA, Palefsky JM, Jay N; International Anal Neoplasia Society. International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination. *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2019; 23: 138-146. doi: 10.1097/LGT.0000000000000458
- [8] Torres M , Silva-Klug A, Ferrer E, Saumoy M, Trenti L, Tous S, Esteban A, Baixeras N, Catala I, Vidal A, Bravo IG, Podzamczar D, de

- Sanjose S. Detecting anal human papillomavirus infection in men who have sex with men living with HIV: implications of assay variability. *Sex. Transm. Infect.* 2023; 99: 187-190. doi: 10.1136/sextrans-2021-055303.
- [9] Hopp AM, Puzyrenko A, Giorgadze T. Comprehensive Review of Anal Cytology. *Acta Cytol.* 2023; 67: 185-194. doi: 10.1159/000528532.
- [10] Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2015. 3^o ed. Springer. ISBN 978-3-319-11074-5.
- [11] Liao X. A Review and Update on Epithelial Tumors of the Anal Canal. *Journal of Clinical and Translational Pathology*, 2022; 2: 149–158. doi: 10.14218/JCTP.2022.00027
- [12] Ejaz L, Mubarak M, Ali TS, Andersson S, Ekström AM. Human papillomavirus-associated anal squamous intraepithelial lesions in men who have sex with men and transgender women living with and without HIV in Karachi Pakistan: implications for screening and prevention. *BMC Infectious Diseases.* 2021; 21: 1163-1174. doi:10.1186/s12879-021-06850-w.
- [13] Compton ML, Taylor SS, Weeks AG, Weiss VL, Hogan MM, Wang H, Ely KA. Cytology and LGBT + health: establishing inclusive cancer screening programs. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2022; 11: 241–252. doi:10.1016/j.jasc.2022.06.003
- [14] Palefsky JM, Lensing SY, Belzer M, Lee J, Gaur AH, Mayer K, Futterman D, Stier EA, Paul ME, Chiao EY, Reirden D, Goldstone SE, Tirado M, Cachay ER, Barroso LF, Da Costa M, Darragh TM, Rudy BJ, Wilson CM, Kahn JA. High Prevalence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions, and Prevention Through Human Papillomavirus Vaccination, in Young Men Who Have Sex With Men Living With Human Immunodeficiency. *Virus Clin. Infect. Dis.* 2021; 73: 1388-1396. doi: 10.1093/cid/ciab434
- [15] Bushara O, Krogh K, Weinberg SE, Steven B, Leyu F, Liao S J, Yang G-Y. Human Immunodeficiency Virus Infection Promotes Human Papillomavirus-Mediated Anal Squamous Carcinogenesis: An Immunologic and Pathobiologic Review. *Pathobiology* 2022; 89: 1–12. doi: 10.1159/000518758
- [16] Sehna B, Zikana M, Nipcovaa M, Dusekb L, Cibulac D, Slamac J. The association among cervical, anal, and oral HPV infections in high-risk and low-risk women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 19; 4:100061. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100061
- [17] Nasioutziki1 M, Chatzistamatiou K, Loufopoulos P-D, Vavoulidis E, Tsampazis N, Pratilas G-C, Liberis A, Karpa V, Parcharidis E, Daniilidis A, Spanos K, Dinas K. Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy. *Infectious Agents and Cancer.* 2020; 15: 22-30. doi:10.1186/s13027-020-00287-7
- [18] Inthasorn P, Wetpithayakom N, Laiwejpithaya S, Lohsiriwat V, Jaishuen A, Viriyapak V. Prevalence of Abnormal Anal Cytology in Women with Abnormal Cervical Cytology. *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* 2022, 2165-2169. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.7.2165.
- [19] Lee JY, Lensing SY, Berry-Lawhorn M, Jay N, Darragh TM, Goldstone SE, Wilkin TJ, Stier EA, Einstein M, Pugliese JC, Palefsky JM. The ANCHOR Investigators. Design of the ANAl Cancer/HSIL Outcomes Research study (ANCHOR study): A randomized study to prevent anal cancer among persons living with HIV. *Contemporary Clinical Trials.* 2022; 113: 106679.
- [20] Patel AP, Schatz-Siemers NF, Dilcher TL, Goyal A. The interpretation of high-grade squamous intraepithelial lesion on anal cytology: a comparative analysis with the cervical Papanicolaou test. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 2020; 9: 540-549. doi: 10.1016/j.jasc.2020.07.132
- [21] Lyons KM, Butler SL. Anal Intraepithelial Neoplasia from a Pathologists Point of View. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2018; 31: 328-335. doi: 10.1055/s-0038-1668102
- [22] Ortiz-Bautista RJ, Méndez-Cano VH.

- Tamizaje por citología de lesiones preneoplásicas del conducto anal. *Patología* 2018; 56: 303-309
- [23] Khattab R, McMeekin E, Taeye AJ, Hekman JM, Brainard JA, Underwood D, Procop GW, Sturgis CD. Unsatisfactory exfoliative anal cytology samples, 15-year experience with histologic, cytologic, and molecular follow-up. *Diagn. Cytopathol.* 2018; 46: 117-121. doi: 10.1002/dc.23858
- [24] Morency EG, Harbert T, Fatima N, Samolczyk J, Maniar KP, Nayar R. Anal Cytology: Institutional Statistics, Correlation With Histology, and Development of Multidisciplinary Screening Program With Review of the Current Literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143: 23-29. doi: 10.5858/arpa.2017-0242-RA
- [25] Macedo AC, Grande AJ, Figueiredo T, Colonetti T, Gonçalves JC, Testoni E, da Rosa MI. DNA high-risk HPV, mRNA HPV and P16 tests for diagnosis of anal cancer and precursor lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Medicine* 2023; 62: 102128. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102128
- [26] Burgos J, Curran A. Diagnóstico precoz de las neoplasias intraepiteliales anales asociadas con el virus del papiloma humano ¿Cuál es la mejor estrategia?. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016; 34: 397-399
doi.org/10.1016/j.eimc.2016.07.005
- [27] 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; 151: 1889-1901. doi: 10.1002/ijc.34199.
- [28] Muñoz-Rodríguez J, Millán-Revilla L. The role of nurses in the prevention of anal cancer in HIV-infected men having sex with men - a focus on papillomavirus vaccination and anal cytology screening. *AIDS Rev.* 2022; 24: 162-165. doi: 10.24875/AIDSRev.M22000053.
- [29] Wentzensen N, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Schwartz L, Lorey TS, Sahasrabudhe V. V, Lamere B, Gage JC, Fetterman B, Darragh TM, Castle PE. Human papillomavirus genotyping, human papillomavirus mRNA expression, and p16/Ki-67 cytology to detect anal cancer precursors in HIV-infected MSM. *AIDS* 2012; 26:2185-2192.
- [30] Toro de Méndez M, Ferrández Izquierdo A, Llombart-Bosch A. Tinción dual inmunocitoquímica de p16INKa/Ki-67 para la detección de lesiones del cuello uterino asociadas a infección por el virus del papiloma humano. *Invest. Clin.* 2014; 55: 238-248.
- [31] Dias Gonçalves Lima F, van der Zee RP, Dick S. DNA Methylation Analysis to predict Regression of high-grade anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ men (MARINE): a cohort study protocol. *BMJ Open* 2022;12:e060301. doi:10.1136/bmjopen-2021-060301
- [32] Liu Y, Sigel KM, Westra W, Gitman MR, Zheng W, Gaisa MM. HIV-Infected Patients With Anal Cancer Precursors: Clinicopathological Characteristics and Human Papillomavirus Subtype Distribution. *Dis. Colon Rectum.* 2020; 63(7): 890-896. doi: 10.1097/DCR.0000000000001671

Morelva Toro de Méndez: Licenciada en Bioanálisis egresada de la Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Especialista en Citología Ginecológica y Mamaria, Consejo de Estudios de Post-grado, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. Doctora en Patología de los Tumores Humanos por la Universidad de Valencia, España. Profesora Titular Cátedra de Citología de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Coordinadora del “Grupo de Investigaciones Citológicas”, CDCHTA, Universidad de Los Andes. **Orcid ID:** <https://orcid.org/0000-0001-7352-7397>