

# Śródnabłonkowa neoplazja odbytu i rak odbytu Kogo należy badać?

LEDA PORTIA GATTOC, MD, LISA FLOWERS, MD, KEVIN AULT, MD

Wskaźniki występowania śródnabłonkowego raka odbytu stale rosną, szczególnie wśród kobiet. Lekarze sprawujący opiekę nad pacjentkami z grupy dużego ryzyka powinni prowadzić skrining w kierunku podejrzanych zmian oraz prowadzić działania profilaktyczne.

**Z**wiązek między zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus, HPV) i rakiem szyjki macicy jest dobrze udokumentowany.<sup>1</sup> Aktualnie prowadzone badania i zainteresowanie tym zagadnieniem zaowocowały rozwojem i udoskonaleniem metod skriningu oraz opracowaniem profilaktycznych szczepionek, dzięki którym zmalała ogólna częstość występowania raka szyjki macicy, szczególnie w krajach rozwiniętych.<sup>2</sup> Ponadto profilaktyczna szczepionka przeciwko HPV opracowana w ostatnim czasie przynosi potencjalną korzyść zdrowotną w postaci zmniejszenia liczby nieprawidłowych rozmazów cytologicznych, liczby wykonywanych kolposkopii i zabiegów pobierania wycinków z szyjki.

HPV uznano również za czynnik etiologiczny rozwoju innych raków, w tym raka odbytu, prącia, sromu, pochwy oraz jamy ustnej i gardła.<sup>3</sup> W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie wzbudza rak odbytu. Chociaż w porównaniu z rakiem szyjki macicy HPV wciąż jest względnie rzadkim podłożem zmian złośliwych odbytu, National Cancer Institute szacuje, że w 2012 roku w Stanach Zjednoczonych zostanie rozpoznanych 6230 nowych przypadków raka odbytu i dojdzie do 780 zgonów z tego powodu. W ciągu ostatnich 30 lat częstość raka odbytu nieprzerwanie rośnie.<sup>4</sup>

## Epidemiologia raka odbytu

Zgodnie z wynikami przeglądu populacyjnego Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), prowadzącego rejestr zachorowań na raka, stwierdzono 2,8-krotny wzrost częstości zachorowań na raka odbytu w latach 1973-1998.<sup>5</sup> Obserwacja ta odpowiada podobnemu rosnącemu trendowi umieralności (ryc. 1 i 2).<sup>6</sup>

Chociaż przyczyna tego nie jest jasna, należy zauważyć, że rak odbytu częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn,<sup>7</sup> co znalazło potwierdzenie w danych opublikowanych w 2003 roku przez Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC podaje, że co roku w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się u kobiet 1600 nowych przypadków raka odbytu powstałego na podłożu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, w porównaniu z 900 przypadkami u mężczyzn.<sup>8</sup> Porównanie uwzględniające oprócz płci wiek, rasę i pochodzenie etniczne również dowodzi częstszego występowania raka odbytu u kobiet niż u mężczyzn (ryc. 3).<sup>7,8</sup>

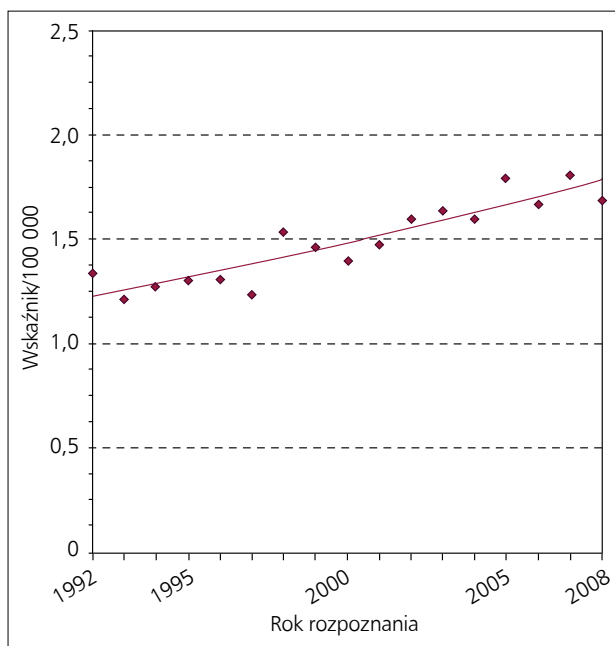
W niektórych grupach kobiet, na przykład u osób zakażonych HIV (human immunodeficiency virus) lub seronegatywnych obciążonych dużym ryzykiem tego zakażenia, HPV występuje częściej w odbycie niż w szyjce macicy.<sup>9</sup> Niedawne badanie wielośrodkowe wykazało nieprawidłowe rozmazy cytologiczne z odbytu u 21% kobiet zakażonych HIV oraz u 6% seronegatywnych z grupy dużego ryzyka zakażenia HIV.<sup>10</sup> Liczne prace wskazują na identyfikację czynników ryzyka wystąpienia śródnabłonkowej neoplazji odbytu (anal intraepithelial neoplasia, AIN), takie jak: stosunki analne, narkotyki używane doustnie, nieprawidłowe badanie cytologiczne szyjki macicy, młody wiek oraz zakażenie odbytu lub szyjki macicy HPV (tab. 1).<sup>9-12</sup> W 1999 roku ocena częstości zakażenia odbytu wirusem HPV u kobiet wykazała, że 67% uczestniczek z nieprawidłową cytologią odbytu było zakażonych.<sup>13</sup>

Dr Gattoc, associate/pelvic surgery fellow, Department of Gynecology and Obstetrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia.

Dr Flowers, associate professor, Department of Gynecology and Obstetrics, Emory University School of Medicine, Atlanta.

Dr Ault, associate professor, Department of Gynecology and Obstetrics, Emory University School of Medicine, Atlanta.

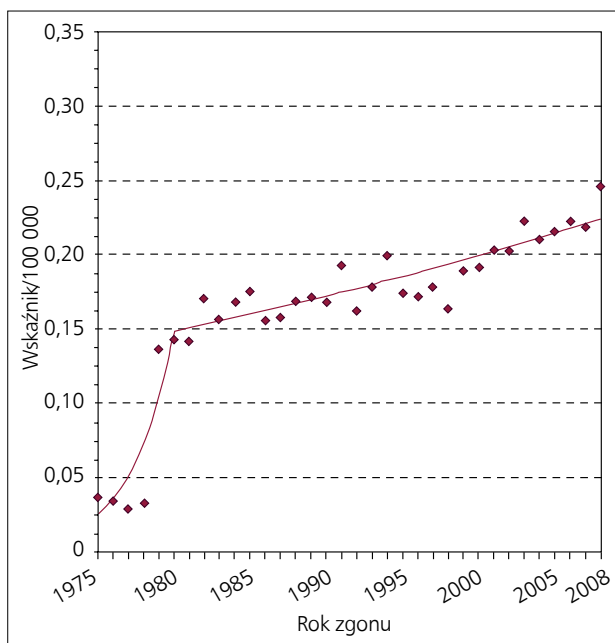
Żaden z autorów nie zgłasza konfliktu interesów związanego z niniejszym artykułem.



**RYCINA 1** Częstość raka odbytu uwzględniająca wiek (SEER), lata 1992-2008.

Dane dotyczą kobiet różnych ras i w różnym wieku. Wyłączone raki inwazyjne.

SEER – Surveillance Epidemiology and End Results. Za Howlader N i wsp.<sup>6</sup>



**RYCINA 2** Śmiertelność w wyniku raka odbytu, uwzględniająca wiek, w Stanach Zjednoczonych w latach 1975-2008.

Dane dotyczą kobiet różnych ras i w różnym wieku.

Za Howlader N i wsp.<sup>6</sup>

**Do zapamiętania**

- Częstość występowania raka odbytu w Stanach Zjednoczonych, szczególnie u kobiet z grupy dużego ryzyka, rośnie nieprzerwanie od 30 lat.
- Obecnie nie ustalono wytycznych dotyczących rutynowego prowadzenia badań przesiewowych w kierunku raka odbytu.

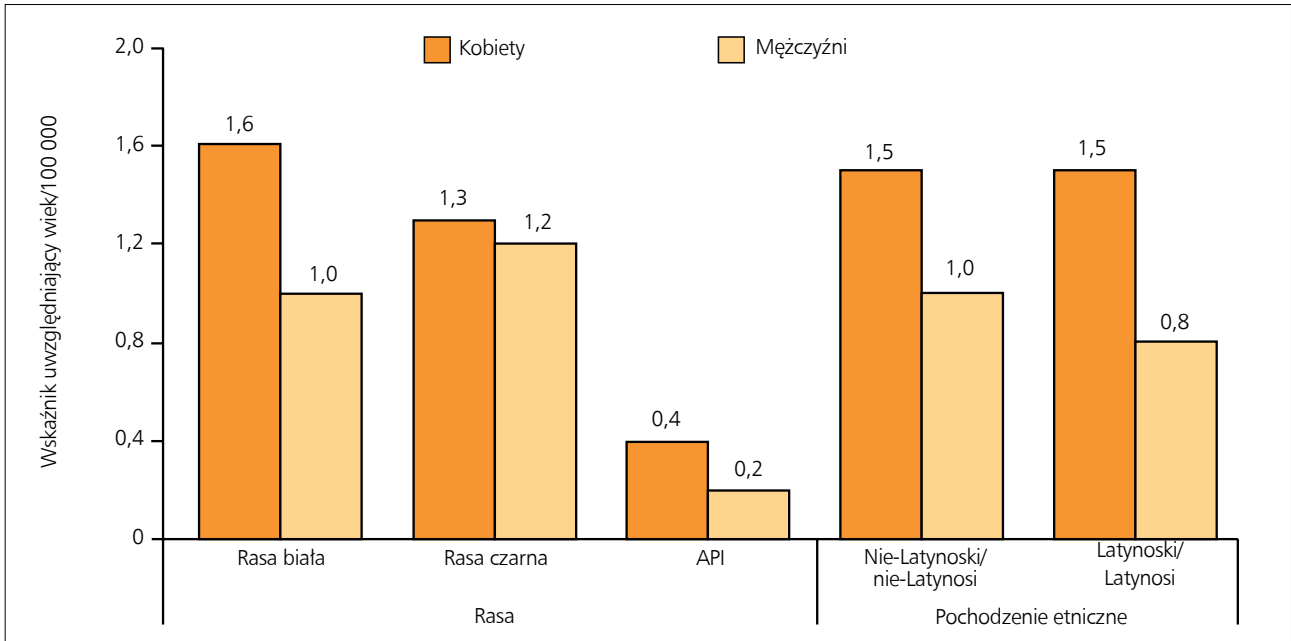
Wśród zdrowych mieszkank Hawajów zakażenie HPV odbytu stwierdzono u 70% badanych.<sup>14</sup> W tej samej grupie uprzednie zakażenie HPV szyjki macicy u kobiet z grupy dużego ryzyka wiązało się również ze wzrostem ryzyka zakażenia odbytu.

W innych badaniach kobiety ze śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) i współistniejącym zakażeniem HPV odbytu były obciążone trzykrotnie większym ryzykiem nieprawidłowego rozmazu cytologicznego z odbytu.<sup>11,15</sup> Prospektywne badanie szwedzkie wykazało, że kobiety z CIN III w wywiadzie są obciążone większym ryzykiem raka odbytu w późniejszym okresie życia.<sup>16</sup> W innym badaniu wykazano 12,2% częstość występowania AIN u kobiet z rozpoznaną śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, sromu lub pochwy.<sup>17</sup> W jednym z najnowszych badań u kobiet z rakiem *in situ* i inwazyjnym szyjki macicy, sromu lub pochwy wykazano trzynastokrotnie większe ryzyko zachorowania na raka odbytu w ciągu życia w porównaniu z ryzykiem w ogólnej populacji (standaryzowany wskaźnik zapadalności 13,6; 95% przedział ufności 11,9-15,3).<sup>18</sup>

**Naturalny przebieg i epidemiologia raka odbytu**

Rak odbytu, podobnie jak rak szyjki macicy, może rozwinąć się na podłożu przewlekłego zakażenia HPV wywołanego przez typy dużego ryzyka onkologicznego.<sup>19,20</sup> Odbyt i kanał szyjki macicy mają podobną budowę histologiczną, która czyni je strukturami anatomicznie podatnymi na zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego.<sup>15</sup> W kanale odbytu również znajduje się strefa transformacji, w obrębie której nabłonek płaski spotyka się z nabłonkiem walcowatym odbytnicy.<sup>19</sup>

Śródnabłonkową neoplazję odbytu, podobnie jak CIN, można podzielić na trzy stopnie zaawansowania (AIN 1, 2 i 3). Przewlekłe zakażenie HPV dużego ryzyka wiąże się z rozwojem śródnabłonkowej neoplazji płaskonabłonkowej dużego stopnia, która nieleczona może przekształcić się w raka inwazyjnego.<sup>21</sup> Do chwili obecnej nie prowadzono dużych badań populacyjnych szacujących ryzyko progresji neoplazji odbytu dużego stopnia (AIN 2-3) do raka odbytu, jednak kilka badań udokumentowało istnienie tego procesu.<sup>22,23</sup> Analiza przeżycia chorych na raka odbytu wykazała 78% wskaźnik 5-letniej przeżywalności kobiet z chorobą zaawansowaną miejscowo i 18% w przypadku choroby uogólnionej.<sup>24</sup>



**RYCINA 3** Częstość raka odbytu związanego z zakażeniem HPV zależnie od rasy i pochodzenia etnicznego, 1998-2003.

API – Azjaci z wysp Pacyfiku.

Zaadaptowano z pracy Joseph DA i wsp.<sup>7</sup>

### Badania przesiewowe

Aktualnie nie ustalono wytycznych dotyczących rutynowego skriningu w kierunku raka odbytu. Nie przeprowadzono również badań potwierdzających jakiegokolwiek korzyści wynikające z wczesnego rozpoznania choroby. Nie oceniono metodologii i skuteczności skriningu wśród kobiet z grupy dużego ryzyka.

Obecnie prowadzone amerykańskie programy przesiewowe różnią się w zależności od regionu. Na przykład New York State Department of Public Health AIDS Institute zaleca wykonanie podstawowego badania palpacyjnego *per rectum* i cytologii z odbytu, a następnie coroczny skrining mężczyzn zakażonych HIV utrzymujących stosunki seksualne z innymi mężczyznami, pacjentów z kłykciami anogenitalnymi w wywiadzie, kobiet zakażonych HIV oraz kobiet z dysplazją szyjki macicy i/lub sromu.<sup>25</sup> Inne grupy zwiększonego ryzyka, które powinny być poddane skriningowi, to chorzy leczeni immunosupresyjnie z innych powodów niż zakażenie HIV, biorcy przeszczepów oraz kobiety z rakiem szyjki macicy i sromu w wywiadzie (tab. 2).<sup>25-28</sup>

Badanie *per rectum* wykonane przez lekarza podczas corocznej oceny ogólnego stanu zdrowia jest prostą metodą przesiewową w kierunku inwazyjnego raka odbytu. Badanie to nie wymaga specjalistycznego przeszkolenia i umożliwia bezpośrednią ocenę palpacyjną zmian patologicznych lub guzów. Ta względnie prosta metoda diagnostyczna nie jest jednak powszechnie stosowana.

Metody skriningu cytologicznego w kierunku dysplazji szyjki macicy zaadaptowano do wykrywania neoplazji odbytu pomimo braku jakichkolwiek przesłanek pochodzących z prospektywnych badań randomizowanych. Cytologia odbytu stosowana jest do wykrywania zmian przednowotworowych i pozwala uzyskać reprezentatywne wymazy cytologiczne z całego kanału odbytu, łącznie ze strefą transformacji. Kanał odbytu na długości 2-4 cm jest wyścielony nabłonkiem płaskim, który rozciąga się od zewnętrznego zwieracza odbytu do brzegu odbytu. Strefa transformacji w odbycie, podobnie jak strefa przejścia nabłonka płaskiego w walcowaty w szyjce macicy, jest obszarem aktywnej metaplazji, w którym nabłonek walcowaty błony śluzowej jelita grubego zmienia się w nabłonek

**TABELA 1**

#### Czynniki ryzyka zakażenia odbytu wirusem brodawczaka ludzkiego

Stosowanie dożylnych narkotyków

Liczni partnerzy seksualni

Wczesny wiek inicjacji seksualnej

Stosunki analne

Zakażenie HIV, mała liczba komórek CD4

Zakażenie szyjki macicy HPV

Zgodnie z danymi z: Palefsky JM i wsp.,<sup>9</sup> Hessel NA i wsp.,<sup>10</sup> Zbar AP i wsp.,<sup>11</sup> Darragh TM i wsp.<sup>12</sup>

TABELA 2

**Kobiety kwalifikujące się do skringu w kierunku neoplazji odbytu**

Zakażone HIV
Z dysplazją szyjki macicy, sromu lub pochwy w wywiadzie
Przewlekle leczone immunosupresyjnie (np. biorczynie przeszczepów)
Zgodnie z zaleceniami Instytutu Badań nad AIDS Departamentu Zdrowia Publicznego stanu Nowy Jork <sup>25</sup> i danymi z: Patel HS i wsp., <sup>26</sup> Melbye M i wsp., <sup>27</sup> Ogunbiyi OA i wsp. <sup>28</sup>



**RYCINA 4** Kłykciny kanału odbytu widoczne w anoskopii wysokiej rozdzielczości.

płaski dochodzący do skóry otaczającej odbytu. Wymazy cytologiczne pobiera się, wprowadzając do kanału odbytu patyczek z wilgotnym wacikiem z włókna syntetycznego. Pobrane komórki zabezpiecza się w płynie utrwalającym lub tradycyjnie na szkiełku. Nie stwierdzono różnic w ocenie mikroskopowej materiału pobranego na podłoże płynne w porównaniu z metodą konwencjonalną, chociaż preferuje się technikę zabezpieczania wymazu w płynie, która eliminuje bakterie pochodzące z oddechów i wysychanie materiału w powietrzu.<sup>29</sup>

Do chwili obecnej nie opracowano standardów dotyczących cytologii z odbytu opartych na starannej ocenie ich przydatności diagnostycznej. Zalecenia różnią się w zależności od publikacji lub brakuje jakichkolwiek uogólnień.<sup>30-33</sup> Ocenę cytologiczną komórek oraz jakości próbek przeprowadza się przy użyciu zmodyfikowanych kryteriów i terminologii opisanej w systemie Bethesda (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology).<sup>12</sup> Wiele badań podaje 42-98% czułość i 16-96% swoistość wymazów cytologicznych pobranych z odbytu.<sup>34</sup> Dużą zmienność zakresu szacowanej czułości i swoistości można przypisać różnicom w ilości materiału w badanej próbce, częstości występo-

wania choroby, współistnieniu zakażenia HIV u badanych oraz przyjętej przez różnych autorów definicji nieprawidłowych zmian cytologicznych. Cytologia odbytu może być czułym testem wykrywającym zmiany śródnabłonkowe w nabłonku płaskim, jednak w niektórych badaniach wykazano, że może ona niedoszacować stopnia zaawansowania zmian histologicznych w porównaniu z próbkami uzyskanymi w wyniku biopsji anoskopowej.<sup>27,35</sup>

**Anoskopia**

Pacjentki z nieprawidłowym wynikiem cytologii powinny być kierowane na anoskopię o wysokiej rozdzielczości (high-resolution anoscopy, HRA) będącą odpowiednikiem kolposkopii w skringu raka szyjki macicy.<sup>18</sup> Istnieją różne algorytmy postępowania w przypadku nieprawidłowych wyników cytologii odbytu. Badacze z University of California w San Francisco opracowali praktyczny algorytm, który zaleca kierowanie pacjentek z ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) lub bardziej zaawansowanymi zmianami cytologicznymi na badanie anoskopowe o wysokiej rozdzielczości z pobraniem wycinków celowanych.<sup>20</sup> U pacjentek zakażonych HIV z prawidłowym wynikiem cytologii należy powtarzać wymaz co roku, natomiast u niezakażonych co 2-3 lata. Pacjentki z AIN 1 w wycinkach powinny mieć powtórzoną biopsję za 6 miesięcy, natomiast ogniska umiarkowanej lub dużej dysplazji (AIN 2 i 3) powinny być albo wycięte, albo poddane ablacji.<sup>36</sup>

Badanie HRA wykorzystuje te same podstawowe założenia i procedury co kolposkopia szyjki macicy, jednak nie jest niestety ogólnie dostępne. Do przeprowadzenia badania wymagany jest specjalistyczny sprzęt oraz przeszkolenie operatora. Dzięki aplikacji kwasu octowego lub płynu Lugola podczas anoskopii można uwidoczniać obszary nieprawidłowe, ponieważ roztwory te lepiej uwidoczniają ogniska chorobowe (ryc. 4).

Aplikacja kwasu octowego na zmianę dysplastyczną w błonie śluzowej odbytu powoduje takie samo wyraźne zbielenie ogniska oraz punkcikowanie i mozaikowatość, które są obserwowane w kolposkopowych obrazach dysplazji dużego stopnia szyjki macicy. Bezpośrednia wizualizacja zmian pozwala na pobranie celowanych wycinków i następnie selektywne usunięcie zmian dużego stopnia. Wykrycie nieprawidłowych obszarów w badaniu HRA zwykle wymaga umiejętności odróżniania zmian łagodnych od złośliwych i przednowotworowych. Diagnostyka różnicowa obejmuje polipy, kłykciny, zapalenie okoliczności, żyłki odbytu, przetoki i przerosłe brodawki.<sup>37</sup>

Ocena zmian okolicy odbytu w anoskopii jest subiektywna, ponadto mogą występować różnice między poszczególnymi diagnostami. Można łatwo przeoczyć małe obszary zbielenia lub mogą one być przesłonięte odchodami czy prawidłowymi fałdami błony śluzowej odbytu. Z wymienionych powodów oraz z uwagi na niezdefinio-



**Kluczowe zagadnienia**

- Nie ustalono wytycznych dla rutynowego skriningu w kierunku raka odbytu i obecnie stosowane programy różnią się w zależności od regionu.
- Badanie *per rectum* może być prostą metodą przesiewowej diagnostyki inwazyjnego raka odbytu.
- HPV jest patogenem odpowiedzialnym za rozwój raka odbytu.
- Liczba przypadków raka odbytu w Stanach Zjednoczonych rośnie nieprzerwanie od 30 lat.
- Wskaźniki częstości występowania raka odbytu u kobiet rosną szybciej niż u mężczyzn.
- Wśród kobiet zakażonych HIV i HIV negatywnych z grupy dużego ryzyka zakażenie HPV częściej dotyczy odbytu niż szyjki macicy.
- Śródnabłonkową neoplazję odbytu, podobnie jak CIN, można podzielić na trzy stopnie nasilenia zmian dysplastycznych.

wany odsetek fałszywie ujemnych obrazów HRA pacjentki z nieprawidłowymi wynikami cytologii odbytu i ujemnymi wynikami badania anoskopowego lub biopsji powinny być bacznie kontrolowane.<sup>34</sup>

Znaczenie i korzyści wynikające z testów na obecność HPV w skriningu neoplazji i raka odbytu nie są tak dobrze zdefiniowane jak dla raka szyjki macicy. Żaden z testów na obecność HPV dostępnych w Stanach Zjednoczonych nie uzyskał akceptacji Food and Drug Administration (FDA) do wykorzystania w diagnostyce zmian w odbycie. Obecność HPV dużego ryzyka, szczególnie typu 16, wiąże się jednak z rakiem płaskonabłonkowym odbytu. Frisch i wsp. wykryli typ HPV 16 w 84% przebadanych próbek materiału z nowotworów odbytu.<sup>38</sup> Podobne wyniki podali Daling i wsp., którzy w raku odbytu najczęściej wykrywali HPV 16 (73%) i HPV 18 (6,9%). Z uwagi na częste występowanie zakażeń HPV wśród osób z grupy dużego ryzyka zakażenia wykonywanie testów na obecność wirusa może nie mieć żadnej dodatkowej pozytywnej wartości predykcyjnej w skriningu tej populacji. Niezbędne jest jednak prowadzenie badań mających na celu określenie wartości testów w kierunku HPV w populacji małego ryzyka zakażenia.

**Działania prewencyjne**

Obecnie dostępne są dwie profilaktyczne szczepionki: dwuwalentna przeciw typom 16 i 18 HPV oraz czterowalentna przeciw typom 6, 11, 16 i 18. W świetle wyników randomizowanego badania kontrolowanego Men Who Have Sex with Men Trial, które udokumentowało 78% skuteczność szczepionki czterowalentnej w profilaktyce zmian przedrakowych (AIN 1, 2 i 3) na podłożu zakażenia typami 16 i 18 HPV, FDA w 2010 roku rozszerzyła wskazania dla stosowania tej szczepionki o profilaktykę raka odbytu.<sup>40</sup> Ponieważ etiologia raka odbytu jest taka sama u mężczyzn i u kobiet, dane dotyczące skuteczności szczepionki czterowalentnej u mężczyzn sugerują również celowość jej stosowania u kobiet. Korzyści z podania tej szczepionki, jako podstawowej metody zapobiegania rakowi szyjki macicy, mogą również przełożyć się na prewencję raka odbytu w chwili, gdy wskazanie to będzie zaakceptowane, a szczepionka powszechnie stosowana.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 4, April 2012, p. 36. Anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. Who should be screened?

**PIŚMIENNICTWO**

1. Palefsky JM, Rubin M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2009;36(1):187-200.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-2917.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomavirus. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007;90:1-636.
4. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Anal cancer. [www.cancer.gov/cancertopics/types/anal](http://www.cancer.gov/cancertopics/types/anal). accessed February 24, 2012.
5. Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer: a population-based reappraisal. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(11):1517-1523.
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. *Seer Cancer Statistics Review, 1975-2008.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/). Updated November 10, 2011. Accessed February 24, 2012.
7. Joseph DA, Miller JW, Wu X, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer.* 2008;113(10 suppl):2892-2900.
8. Centers for Disease Control and Prevention. HPV-associated anal cancer rates by race and ethnicity. [www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/anal.htm](http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/anal.htm). Updated June 22, 2009. accessed February 24, 2012.
9. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis.* 2001;183(3):383-391.
10. Hessel NA, Holly EA, Efird JT, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS.* 2009;23(1):59-70.
11. Zbar AP, Fenger C, Elfron J, Beer-Gabel M, Wexner SD. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17(4):203-215.
12. Darragh TM, Birdsong GG, Luff RD, Davey DD. Analrectal cytology. in: Solomon D, Nayar R, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes.* 2nd ed. New York: Springer; 2004:169-175.
13. Moscicki AB, Hills NK, Shiboski S, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(2):173-178.
14. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, et al. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. *J Infect Dis.* 2008;197(7):957-966.
15. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(11 pt 1):2550-2556.
16. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2007;8(4):311-316.
17. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):578-582. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1224.
18. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):643-649.
19. Bjorge T, Engelan A, Luostarinen T, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer.* 2002;87(1):61-64.
20. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res.* 1991;51(3):1014-1019.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 80