

Заболевания аногенитальной области, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией

В.Н.Прилепская, Н.М.Назарова, Л.А.Суламанидзе, О.В.Бурменская, Д.Ю.Трофимов, С.В.Павлович
ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

В обзоре рассмотрена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии заболеваний аногенитальной области. Представлены современные данные о распространенности анальной интраэпителиальной неоплазии (AIN), ВПЧ-инфекции анальной области среди женщин группы риска (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN, вульварная – VIN, вагинальная – VaIN). Рассмотрены методы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний аногенитальной области. Анализируется литература, посвященная важности разработки скрининга AIN у пациенток с CIN, VIN, VaIN. Представлены предварительные результаты собственных исследований ВПЧ-инфекции анальной области у пациенток с генитальными неоплазиями, данные о разной тропности ВПЧ к эпителию цервикального канала и анальной области.

Ключевые слова: анальная интраэпителиальная неоплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки, анальный рак.

Anogenital diseases associated with HPV infection

V.N.Prilepskaya, N.M.Nazarova, L.A.Sulamanidze, O.V.Burmenskaya, D.Yu.Trofimov, S.V.Pavlovich

Summary

The review examined the role of HPV in anogenital diseases. There are presented modern data on the prevalence of anal intraepithelial neoplasia (AIN), HPV infection of the anal region among women at risk (cervical intraepithelial neoplasia – CIN, vulvar – VIN, vaginal – VaIN). There are considered methods of diagnosis of HPV-associated anogenital diseases. Analyzes the literature on the importance of the development of screening AIN in patients with CIN, VIN, VaIN. There are presented data of the preliminary results of the research of HPV infection of the anal region in patients with genital neoplasias, the data on different tropism of HPV to cervical epithelium and the epithelium of the anal region.

Key words: anal intraepithelial neoplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer, anal cancer.

Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: grab2@yandex.ru

Суламанидзе Лика Автандиловна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: lika.sulamanidze@gmail.com

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: o_burmenskaya@orapina4.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: dtrofimov@dna-tech.ru

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доцент, ученый секретарь ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

ВПЧ-инфекция является причиной 91% случаев рака шейки матки (РШМ) и ануса, 69% – вульвы, 75% – влагалища, 63% – пениса [1–6]. По результатам исследования, которым было охвачено 100% населения США (2004–2008 гг.), было выявлено, что за 1 год регистрируется около 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака. Ежегодно 21 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака диагностируется среди женщин и 12 100 – среди мужчин. РШМ является наиболее распространенной формой ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин. В мире ежегодно регистрируется 470 тыс. новых случаев РШМ, 233 тыс. из которых заканчиваются смертельным исходом. Так, в США в 2012 г. зарегистрировано 12 340 новых случаев РШМ, в 2013 г. от этого заболевания умерли около 4030 женщин. В России в 2012 г. зарегистрировано 14 536 случаев РШМ [7, 8]. На долю анального рака (АР) приходится 2% злокачественных опухолей толстой кишки. Значительное увеличение заболеваемости и смертности от АР наблюдается с 1975 по 2013 г., было выявлено 7060 новых случаев АР, из которых 4430 (62%) – у женщин в возрасте от 35 до 60 лет [9]. Результаты проведенного статистического исследования в США также показали, что частота АР имеет тенденцию к росту и увеличивается ежегодно на 2%, особенно среди населения с факторами риска, в первую очередь с ВПЧ-ассоциированными поражениями генитальной области (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN, вульварная – VIN, вагинальная – VaIN) [10].

Проведенные многолетние исследования «случай–контроль» показали, что у большинства женщин с цервикальными неоплазиями были выявлены вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [11–16].

Классификация типов ВПЧ на базе полногеномных сиквэнсов	
α-Группа	Типы
α1	32, 42
α2	28, 3, 10, 94, 78, 29, 77
α3	61, 72, 81, 83, 102, 89, 84, 86, 87, 62
α4	57, 2, 27
α5	26, 69, 51, 82
α6	30, 53, 56, 66
α7	59, 18, 45, 97, 85, 70, 39, 68
α8	91, 43, 7, 40
α9	52, 67, 33, 58, 16, 35, 31
α10	6, 11, 13, 74, 44
α11	34, 73
α13	54
α15	71, 90, 106

Высокоонкогенные типы ВПЧ ассоциированы, в первую очередь, с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями аногенитальной области (шейки матки – CIN, вульвы – VIN, влагалища – VaIN, ануса – AIN) и злокачественными опухолями. Биология этих вирусов широко изучается с позиции возникновения и прогрессирования неопластических процессов. Согласно данным С.Wheeler (2006 г.) в 9–10% случаев ВПЧ-инфекция развивается в течение нескольких лет, во время которых высока вероятность развития предраковых состояний аногенитальной области.

Известно более 100 типов ВПЧ, из них более 60 поражают аногенитальную область [17]. На основании фенотипической связи с развитием предраковых поражений и рака среди них выделяют типы высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82) и низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) [18]. ВПЧ 26 и 66-го типа рассматриваются как возможно высокого риска.

В последние годы предприняты попытки построения классификации на базе полногеномных сиквенсов (см. таблицу) с учетом структуры 6 генов: E6, E7, E1, E2, L2 и L1 [19]. Согласно этим данным выделяют 3 филогенетических группы: 1) низкого онкогенного риска 1 ($\alpha 1, \alpha 8, \alpha 10$ и $\alpha 13$); 2) низкого онкогенного риска 2 ($\alpha 2, \alpha 3, \alpha 4$ и $\alpha 15$); 3) высокого онкогенного риска ($\alpha 5, \alpha 6, \alpha 7, \alpha 9$ и $\alpha 11$).

В настоящее время наиболее изучены типы ВПЧ, связанные с развитием CIN и РШМ, главным образом ВПЧ 16 и 18-го типов. Согласно данным литературы ВПЧ 16-го типа обнаруживается примерно у 50% пациенток с CIN [4].

Спектр генотипов ВПЧ варьирует в разных регионах. Условно различают «европейские» типы ВПЧ (16, 18, 31, 33, 45 и т.д.) и «азиатские» (52, 58, 59, 65 и др.).

Исследование распространенности и роли типов ВПЧ

В исследовании, проведенном в ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова», изучены распространенность и роль разных типов ВПЧ в развитии CIN и РШМ, в том числе 52 и 58-го типа. Обследованы 548 женщин с патологией шейки матки в возрасте от 18 до 60 лет. В ходе обследования выполнялись клинико-анамнестическое, гинекологическое, молекулярно-биологическое, морфологическое исследования, расширенная кольпоскопия. Молекулярно-биологические методы включали проведение мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени для выявления 21 типа ВПЧ [6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82] с определением вирусной нагрузки.

Основную группу составили 383 ВПЧ-позитивные женщины. Из них при цитологическом исследовании выявлены: цитограма без особенностей (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) – 169 (44,1%), плоскоклеточная атипия неопределенной значимости (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) – 16 (4,2%), поражения эпителия легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) – 82 (21,4%), поражения эпителия тяжелой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) – 99 (25,8%), РШМ – 17 (4,4%). Часто встречающимися типами ВПЧ были 16 (37,3%), 58 (15,7%), 31 (13,8%), 52 (11%), 33 (9,9%), 44-й (9,1%). Комплексный анализ результатов исследования демонстрирует существенную роль ВПЧ 52 и 58-го типа в развитии CIN разной степени тяжести. При NILM ВПЧ 52 и 58-го типа встречались у 22 (13%) пациенток, ASCUS – 1 (6,2%), LSIL – 20 (24,4%), HSIL – 25 (25,2%), РШМ – 2 (11,7%). ВПЧ 52 и 58-го типа оказались более распространенными по сравнению с представленными ранее данными, явились причиной аномальной цитологии у 22,4% пациенток, что обосновывает необходимость своевременной диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, обусловленных данными типами ВПЧ. ВПЧ 52 и 58-го типа чаще выявлялись у женщин до 35 лет (88%).

Пациенткам с HSIL при наличии зоны трансформации со слабовыраженными и выраженными изменениями выполнена биопсия шейки матки. CIN была диагностирована у 145 ВПЧ-позитивных женщин: CIN I – у 46 (31,7%) пациенток, из которых у 11 (23,9%) выявлены ВПЧ 52 и 58-го типа; CIN II – у 48 (33,1%), из которых у 12 (25%) выявлены ВПЧ 52 и 58-го типа; CIN III – у 51 (35,2%), у 13 (25,5%) из них выявлены ВПЧ 52 и 58-го типа.

Пациентки с наличием ВПЧ-инфекции и дисплазии шейки матки подвержены риску развития AIN и AP [20, 21]. Женщины с персистенцией ВПЧ-инфекции или наличием дисплазии тяжелой степени и одновременно наличием анальной ВПЧ относятся к группе повышенного риска развития AIN [20, 22]. ВПЧ высокого онкогенного типа выявлен в 91% случаев у женщин с РШМ и 91% – с AP [23]. В настоящее время клинические рекомендации по профилактике и

скринингу AP среди пациентов высокого риска находятся в стадии разработки [24].

Распространенность анальной ВПЧ-инфекции среди лиц с наличием анальных половых контактов является высокой в возрастных группах от 18 до 50 лет и составляет 50–60% [25]. Есть данные, что анальная ВПЧ-инфекция может самостоятельно элиминировать, но сексуальное поведение высокого риска может привести к развитию новых случаев инфицирования ВПЧ.

Увеличение распространенности ВПЧ в целом, и в первую очередь высокоонкогенных типов ВПЧ, связано с ВИЧ-инфекцией. В метаанализе, который включал данные 53 исследований, распространенность анальной ВПЧ-инфекции у ВИЧ-положительных пациентов была статистически значимой (93%) по сравнению с контрольной группой (64%), при этом в группе ВИЧ-положительных было выявлено увеличение распространенности ВПЧ высокого риска (74%) [26]. Увеличение распространенности ВПЧ-инфекции и AIN может быть связано с несколькими факторами, такими как высокая вероятность сексуального поведения высокого риска, инфекция несколькими типами ВПЧ, нарушение иммунного ответа слизистой оболочки, что облегчает репликацию ВПЧ [27, 28].

Таким образом, к факторам риска развития AIN следует отнести, в первую очередь, группу женщин с наличием в анамнезе CIN и ВПЧ высокого онкогенного риска, анальных половых актов, иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекции.

Принцип скрининга РШМ базируется на обнаружении атипических клеток при цитологическом исследовании и персистенции ВПЧ. Увеличение распространенности ВПЧ коррелирует с частотой встречаемости цервикальной дисплазии и РШМ. Известно, что прогрессия CIN всегда связана с персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ. Убедительные доказательства прогностической ценности определения ВПЧ были представлены в данных 10-летнего наблюдения 20 810 женщин [29]. Сочетанием цитологического исследования и ВПЧ-тестирования разделили когорту на 2 группы риска. Группа женщин, имеющих аномальную цитологическую картину и/или положительный ВПЧ-тест, имели кумулятивную частоту CIN III в течение 10 лет около 7% по сравнению с 0,79% у женщин с отрицательными результатами обоих тестов. Первоначально главной ролью ВПЧ-тестирования являлось изучение этиологии и патогенеза ВПЧ и РШМ. После доказательства причастности ВПЧ к развитию РШМ внимание уделялось использованию новых технологий для улучшения скрининга РШМ и ведению пациенток с аномальной цитологией. Было выделено 5 групп пациенток: первичный скрининг у женщин старше 30 лет; вторичный отбор женщин с результатами цитологии ASCUS и женщин в постменопаузе с LSIL; наблюдение за женщинами с ASCUS или LSIL с нормальной кольпоскопией; наблюдение женщин с атипичными железистыми клетками неопределенной значимости (atypical glandular cells not otherwise specified, AGC-NOS) и с нормой при первоначальной оценке; контроль после деструктивного лечения.

Так, результаты исследования по изучению корреляции между дисплазией шейки матки (включались пациентки с результатом цитологии шейки матки ASCUS, LSIL, HSIL) и наличием анального ВПЧ у 196 пациенток показали, что у 32,5% было выявлено наличие анальной ВПЧ-инфекции, у 17,6% – аномальная анальная цитология. Всем пациенткам с аномальной анальной цитологией проводилась аноскопия. Результаты показали у женщин с CIN III относительный риск AP в 5 раз выше, чем в контрольной группе [29]. У женщин с наличием подтвержденной неоплазии шейки матки распространенность AIN на 10% выше [24]. Многолетние наблюдения (1973–2007 гг.) Национального института рака США показали, что стандартизированный коэффициент заболеваемости AP у женщин с РШМ составляет 16,4 на 100 тыс. населения [20, 23, 30].

Несмотря на то, что клинические рекомендации по скринингу AIN и AP еще не разработаны, в ряде медицинских учреждений обследование пациенток с высоким риском развития AIN проводится по схеме, аналогичной обследо-

ванию шейки матки (анальная цитология, обследование на ВПЧ, аноскопия). Анальная цитология позволяет оценить клеточный состав эпителия от дистального ректального свода до анального края и оценивается по тем же критериям, что и цервикальная; интерпретируются они согласно классификации Бетесда (Terminology Bethesda System, TBS), предложенной в 1988 г. Национальным институтом рака США [31, 32]. При получении аномальных результатов анальной цитологии следующим шагом в диагностике поражения анального эпителия является аноскопия. Эта процедура позволяет врачу визуализировать поражения, которые являются источником атипических клеток, и при необходимости произвести забор материала для гистопатологической оценки эпителия. Учитывая, что АИН является ВПЧ-ассоциированным заболеванием, значительное место в диагностике занимают молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение ДНК ВПЧ в материале [33]. Анализ результатов ряда исследований продемонстрировал более низкую чувствительность и специфичность анальной цитологии по сравнению с аноскопией [39, 40]. В проведенном исследовании L.Salit анальная цитология имела чувствительность 84% и специфичность 39% [40]. При диагностике HSIL (HG-AIN) анальная цитология показала 91% специфичность, но низкую чувствительность. Чувствительность анальной цитологии для определения HG-AIN, подтвержденной биопсией, у ВИЧ-положительных пациентов колеблется от 69 до 93%, а специфичность – от 32 до 59% [39, 41].

В исследовании, проведенном J.Santoso и соавт. (2012 г.), была поставлена цель оценить распространенность АИН среди женщин с CIN и изучить эффективность анальной цитологии и аноскопии в скрининге АИН. В исследование были включены пациентки с подтвержденными CIN, VaIN, VIN. Всем больным проводились анальная цитология и аноскопия. В случаях выявленных изменений эпителия при аноскопии производилась прицельная цитология или биопсия. Полученные результаты показали, что у 12,2% пациенток с CIN, VaIN или VIN выявлялась АИН разной степени тяжести. Таким образом, в скрининге АИН аноскопия явилась более чувствительным, но менее специфичным методом диагностики по сравнению с анальной цитологией [42].

Мы полагаем, что прогностическая значимость анального ВПЧ-теста в сочетании с аноскопией и цитологическим исследованием актуальна в скрининге пациенток с CIN, VIN и VaIN для раннего выявления АИН.

Так, по данным ряда исследований, среди ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний после РШМ наиболее часто выявляли ДНК ВПЧ при AP. ВПЧ обнаружена в 94% случаев при АИН и 88% – при AP с наиболее частой выявляемостью ВПЧ 16-го типа [34, 35].

Были проанализированы результаты генотипирования ВПЧ у 500 пациентов с предраковыми и злокачественными поражениями анального эпителия. Выявлена высокая распространенность ВПЧ анальной области аналогично наблюдениям, представленным в метаанализе по выявлению цервикальных типов ВПЧ [36, 37]. При АИН II–III наиболее часто выявлялся ВПЧ типа 16 (75,4%), при инвазивном AP – ВПЧ типа 16 (80,7%), 18 (3,6%), 33 (2,7%), 31 (1,9%), 6 и 58 (1,8%) и 35 (1,6%) [38].

Поиск онкомаркеров в качестве дополнительных тестов для повышения точности диагностики АИН представлен в исследовании C.de Martel, J.Ferlay, S.Franceschi и соавт., в котором была изучена роль p16INK4a в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений анальной области. Результаты исследования показали, что экспрессия p16INK4a значительно повышается (95%) у пациенток с наличием ВПЧ-ассоциированного AP [38]. При РШМ также наблюдается гиперэкспрессия p16INK4a в 98% случаев.

В анализируемой нами литературе исследования, направленные на изучение взаимосвязи между типом ВПЧ, вирусной нагрузкой и степенью тяжести АИН с помощью метода ПЦР в режиме реального времени, не проводились. Перспективным для выявления типов ВПЧ, участвующих в злокачественной трансформации, является метод ПЦР в режиме реального времени, который позволяет определить тип ВПЧ и количество ДНК вируса в образце, что

крайне важно при длительной персистенции вируса у пациенток с АИН. Учитывая патогенетическую схожесть CIN и АИН, также является актуальным исследование уровня экспрессии матричной РНК функциональных генов человека у пациенток с АИН по аналогии с CIN.

Исследование по выявлению частоты встречаемости анальной ВПЧ-инфекции у женщин с цервикальными неоплазиями

В ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» проводится исследование по выявлению частоты встречаемости анальной ВПЧ-инфекции у женщин с цервикальными неоплазиями разной степени тяжести.

Обследованы 96 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Выполняли клинико-анамнестическое, гинекологическое исследование, аноскопию, применяли молекулярно-биологические и морфологические методы исследования (цитологические, иммуноцитохимические, гистологические). Молекулярно-биологические методы включали проведение мультиплексной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени для определения 21 типа ВПЧ [6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44 (55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82] с определением вирусной нагрузки. Обследованные пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа – 34 пациентки с наличием в анамнезе CIN I–III, по поводу которых ранее были проведены деструктивные методы лечения; 2-я группа – 62 пациентки с наличием CIN I–III в настоящее время.

Предварительные результаты исследования показали, что в 1-й группе только в 1 (2,9%) случае было выявлено наличие ВПЧ, в то время как во 2-й группе – в 45 (72%) случаях. Анальная ВПЧ-инфекция в 2 раза чаще выявлялась во 2-й группе – 28 (45,1%) по сравнению с 1-й группой – 7 (20%).

Наиболее часто встречающимися типами ВПЧ в анальной области были: 31 и 16-й (20%), 39 и 6-й (17,1%), 53, 66, 33 и 44-й (14,3%), 56, 68 и 52-й (11%); остальные типы (45, 51, 11, 18, 58, 59, 73-й) – менее 9%. В то же время в цервикальном канале чаще встречались следующие типы ВПЧ: 16 (40%), 31 (20%), 33 (17,8%), 52 (15,6%), 58 и 44-й (11%). Мы полагаем, что разная частота выявления типов ВПЧ может свидетельствовать о различной тропности вируса к эпителию цервикального канала и анальной области. Так, по нашим данным, ВПЧ 66-го типа достоверно чаще определялся в анальном эпителии (отношение шансов 7,3 [0,82–66], $p=0,042$), в то время как в цервикальном канале чаще определяется ВПЧ 16-го типа ($p=0,055$).

Помимо этого, мы предполагаем, что о разной тропности вируса могут свидетельствовать различия в уровне вирусной нагрузки в эпителии цервикального канала и анальной области. Например, вирусная нагрузка в эпителии цервикального канала составила для 16, 31 и 33-го типа соответственно 106,2 (межквартильный размах 105,2–107,0), 106,4 (105,7–106,9) и 105,2 (104,8–106,5) копий в образце. В сравнении аналогичные показатели в эпителии анальной области соответственно составили 102,9 (102,7–104,0), 103,6 (103,0–104,2) и 102,8 (102,7–104,4) копий в образце. В то же время для ВПЧ 6-го типа показатели вирусной нагрузки в эпителии цервикального канала и анальной области были схожими и составили 105,4 (103,7–107,1) и 105,3 (103,5–105,9).

Таким образом, у пациенток с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки разной степени тяжести выявлена высокая распространенность ВПЧ-инфекции анальной области. Диагностика с применением ПЦР в режиме реального времени позволила получить новые данные относительно частоты выявления анальных типов ВПЧ (16, 66, 31, 56) и различий в уровне вирусной нагрузки. Учитывая патогенетическую схожесть CIN и АИН, являются актуальными дальнейшие исследования в данном направлении.

Литература

1. Schiffman M, Wentzensen N. From Human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (1): 177–85.
2. Bosh FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 796–802.

3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189 (1): 12–9.
4. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048.
5. Bosh FX, Lorincz A, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
6. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Vaccine* 2008; 26 (Suppl. 10): K1–16.
7. <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>
8. <http://www.cancer.org/cancer/analcancer/detailedguide/anal-cancer-what-is-key-statistics>
9. Cancer Statistics. Surveillance Epidemiology and End Results, National Cancer Institute. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acsps-036845.pdf>
10. Johnson LG, Madeleine MM, Neucomer LM et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer* 2004; 101 (2): 281–8.
11. Munoz N, Bosh FX, Shah V et al. The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (WHO), 1992. IARC Scientific Publications No. 119.
12. Peng HQ, Liu SL, Mann V et al. HPV types 16 and 33, Herpes Simplex Type 2, and other risk factors in cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer* 1991; 47: 711–6.
13. Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF et al. Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study. *Cancer Res* 1990; 50: 3657–62.
14. Cuzick J, Terry G, Ho L et al. Type specific HPV DNA as predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994; 69: 167–71.
15. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. Cohort study of risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 associated with cervical papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 127–78.
16. Nobbenbuis M, Walboomers JM, Helmerhorst TL, Rozendaal L. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequent for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20.
17. Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*. 2009; 12 (5–6): 281–90.
18. Munoz N et al, 2003; Munoz N et al, 2006; Bosch FX, de Sanjose S, 2007; IARC, 1995.
19. Schiffman M et al, 2005; Narechanta A et al, 2005.
20. Valari O, Koliopoulos G, Karakitsos P et al. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: predictors and clinical implications. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 505–8.
21. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3): S3/A2–51.
22. Calore E, Giacchio C, Nadal S. Prevalence of anal cytological abnormalities in women with positive cervical cytology. *Diagn Cytopathol* 2011; 39: 323–7.
23. Jimenez W, Paszat L, Kupets R et al. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 395–8.
24. Santoso JT, Long M, Crigger M et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 578–82.
25. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis* 2004; 190: 2070.
26. Macbalek DA, Poynter M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012.
27. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. Anal cytological abnormalities and anal HPV infection in men with Centers for Disease Control group IV HIV disease. *Genitourin Med* 1997; 73: 174.
28. 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: 361.
29. Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 311–6.
30. Saleem AM, Paulus JK, Sharples AP et al. Risks of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 643–9.
31. Darragh TM, Birdsong GG, Luff RD, Davey DD. Anal-rectal cytology. In: Solomon D, Nayar R, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes* (2nd ed). New York, NY: Springer, 2004; p. 169–75.
32. Darragh TM. Anal cytology. In: Wilbur DC, Henry MR, eds. *College of American Pathologists Practical Guide to Gynecologic Cytopathology: Morphology, Management and Molecular Methods*. Northfield, IL: CAP Press, 2008: 177–81.
33. Davey E, Barratt A, Irwig et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 376: 122–32.
34. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* 2014; 136: 98–107.
35. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626–36.
36. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
37. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128: 27–35.
38. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 607–15.
39. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM et al. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (2): 223–33.
40. Salit LE, Lytwyn A, Rabound J et al. The role of cytology (Pap-tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS* 2010; 24 (9): 1307–13.
41. Bean SM, Chbieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathology* 2010; 38 (7): 538–46.
42. Santoso JT, Long M, Crigger M et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (3): 578–8.