

RAK ODBYTU

JUSTYNA SZUMIŁO

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

1. Budowa anatomiczna i histologiczna kanału odbytu i odbytu

Anatomicznie kanał odbytu i odbytu stanowią końcową część odbytnicy. Obie struktury rozwijają się z pierwotnego steku w odróżnieniu od bańki odbytnicy, która powstaje z końcowego odcinka pierwotnego jelita. Kanał jest otoczony przez przedłużenie warstwy okrężnej błony mięśniowej bańki (zwieracz wewnętrzny) i dobrze rozwinięty zewnętrzny mankiet mięśni poprzecznie prążkowanych (zwieracz zewnętrzny) i włókna dolnej części dźwigacza odbytu – mięsień łonowo-odbytniczy (ryc. 1A) [1]. Brzeg dolny zwieracza zewnętrznego topograficznie odpowiada górnemu brzegowi odbytu i klinicznie nosi miano warg odbytu. Około 1,5–2 cm powyżej na błonie śluzowej widoczna jest linia zębata utworzona przez zastawki i brodawki odbytnicze będące zakończeniem położonych dystalnie kolumn odbytniczych. Linia zębata stanowi proksymalną granicę tzw. anatomicznego kanału odbytu. Z kolei kanał chirurgiczny jest dłuższy i rozciąga się między górnym a dolnym brzegiem mięśnia zwieracza zewnętrznego. Brzeg górny lokalizuje się ok. 1–2 cm powyżej linii zębatej na poziomie tzw. połączenia odbytowo-odbytniczego, stanowiącego granicę z bańką odbytnicy [2]. Zewnętrzny obwód odbytnicy przylega do mezorektum zbudowanego z tkanki łącznej, które zawiera naczynia i nerwy zaopatrujące końcowy odcinek jelita grubego i krocze oraz okoliczne węzły chłonne [1]. Od tyłu i od boku ograniczony jest przez blaszkę trzewną powięzi miednicy, a od przodu przez tzw. powięź Denonvilliersa, będącą przedłużeniem przegrody odbytniczo-płciowej. U kobiet wytwarza ona tzw. przegrodę odbytniczo-pochwową, a u mężczyzn przegrodę odbytniczo-stercową. Od góry mezorektum ograniczone jest przez otrzewną, dochodzącą do bańki odbytnicy [1].

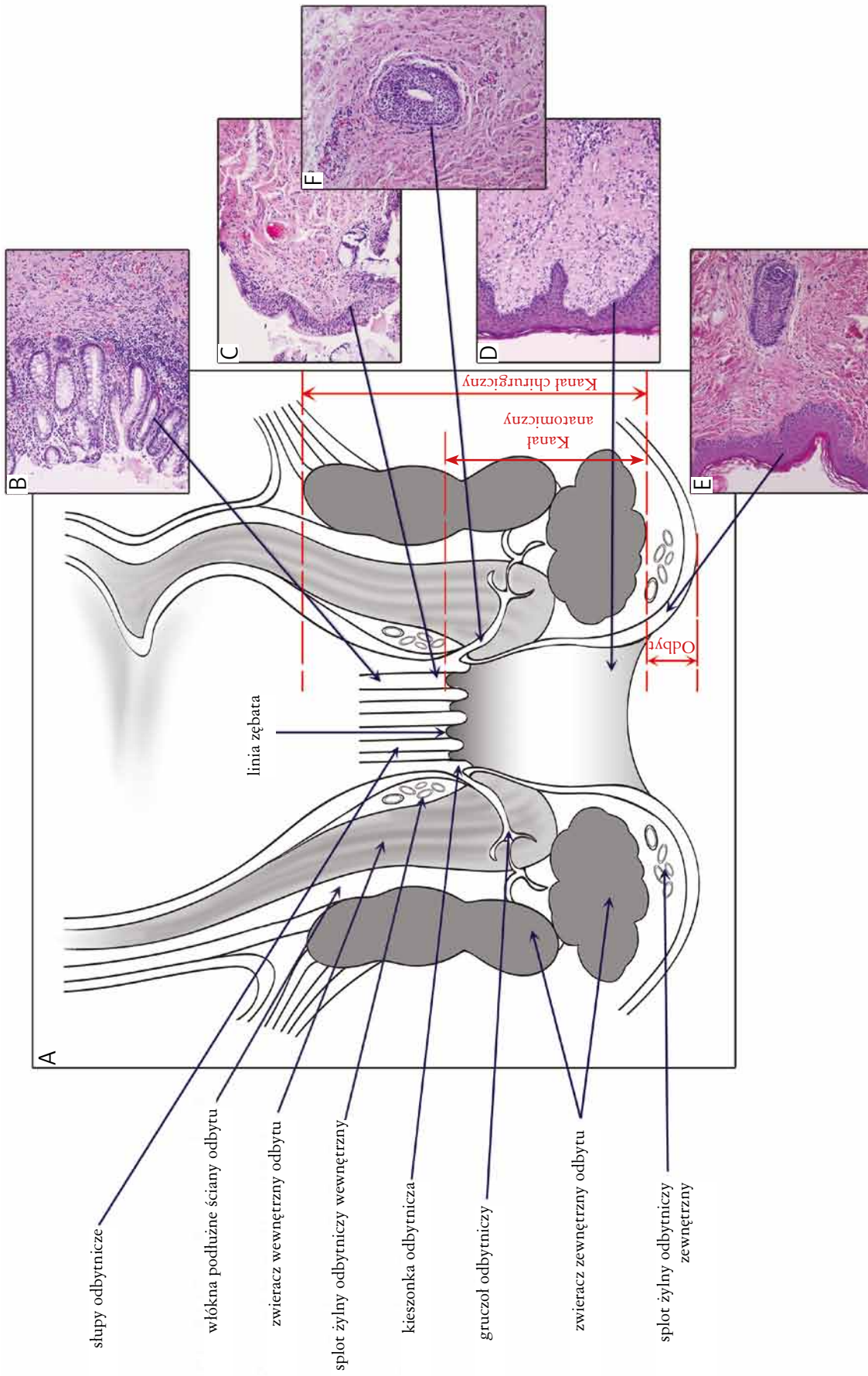
Górna część kanału odbytu wyścielona jest przez błonę śluzową będącą przedłużeniem śluzówki bańki odbytnicy. Charakteryzuje ją jednak nieco nieregularny układ krypt, które mogą być skrócone, oraz obecność skupień krypt olbrzymich (ryc. 1B) [2]. Powierzchnia błony śluzowej jest pokryta przez nabłonek

jednowarstwowy walcowaty. Bardziej dystalnie znajduje się tzw. strefa przejściowa (*anal transitional zone* – ATZ) obejmująca obszar długości do ok. 1,2 cm, który najczęściej kończy się na wysokości linii zębatej, chociaż u niektórych osób może się znajdować powyżej lub – rzadziej – kończyć poniżej tej struktury anatomicznej. W strefie mogą występować rozmaite rodzaje nabłonek: nabłonek jednowarstwowy walcowaty jak w jelicie grubym, nabłonek wielorzędowy walcowaty oraz nabłonek przejściowy, przypominający ten wyścielający drogi moczowe (ryc. 1C) i zazwyczaj przeważający, nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący [2]. Końcowy odcinek kanału odbytu pokrywa nabłonek wielowarstwowy płaski z zaznaczonym rogowaceniem (ryc. 1D), który następnie w obrębie warg przechodzi w naskórek skóry okolicy okołodbytowej (ryc. 1E). W odróżnieniu od skóry, w błonie śluzowej kanału nie ma mieszków włosowych ani gruczołów łojowych, potowych czy apokrynowych. Błazka mięśniowa błony śluzowej sięga do proksymalnej części strefy przejściowej. Z kolei warstwę podśluzową kanału stanowi sieć włókien mięśniowych gładkich otaczających spłoty naczyniowe, a odchodzących od zwieracza wewnętrznego odbytu oraz międzyzwieraczowe pasma mięśniówki gładkiej o przebiegu podłużnym [2].

W dnice zatok odbytniczych znajdujących się nad zastawkami odbytniczymi, zwykle w obrębie strefy przejściowej, uchodzi 6–10 gruczołów odbytniczych (okołodbytowych; ryc. 1A) [2]. Lokalizują się one głównie w warstwie podśluzowej kanału, jednak sporadycznie mogą sięgać aż do zwieracza zewnętrznego odbytu. Gruczoły są zbudowane z nabłonka jednowarstwowego walcowatego, a ich przewody wyprowadzające są wyścielone przez nabłonek wielowarstwowy walcowaty z licznymi, zwłaszcza w pobliżu ujścia, komórkami kubkowymi wytwarzającymi kwaśne mukopolisacharydy (ryc. 1F) [2].

2. Klasyfikacja topograficzna nowotworów kanału odbytu i odbytu

Pod względem topograficznym nowotwory tej okolicy były dawniej klasyfikowane jako guzy kanału



Rycina 1. Budowa anatomiczna (A) i histologiczna (B–F) końcowej części jelita grubego. Błona śluzowa pokryta (B) nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, (C) nabłonkiem „przejściowym”, (D) nabłonkiem wielowarstwowym płaskim; (E) skóra; (F) przekrój przez przewód wyprowadzający gruczołu odbytniczego. Barwienie HE; pow. obiektywu 10×

odbytu lub brzegu odbytu [3]. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) nowotworów układu trawiennego z 2010 r. [4] przyjęto nowy podział na nowotwory kanału odbytu, okołodbytowe (wg mianownictwa anatomicznego okolica odbytowa – *anal region*) i strefy przejściowej. Podano także uproszczone definicje topograficzne nowotworów, które nie wymagają poszukiwań charakterystycznych, ale często zmiennych lub słabo widocznych punktów orientacyjnych w końcowym odcinku jelita. Są one jednak przydatne głównie w ocenie klinicznej lub przy lokalizacji pobieranych wycinków czy miejscowego wycięcia zmiany, a mniej przy ocenie histopatologicznej materiału operacyjnego. Za nowotwory kanału uznano te, których nie można ani częściowo, ani w całości zobaczyć przy zastosowaniu łagodnego odciągania pośladek, w odróżnieniu od nowotworów okołodbytowych znajdujących się w odległości do 5 cm od odbytu i dających się całkowicie uwidocznić tą metodą. Z kolei nowotwory strefy przejściowej rozwijają się w dalszej części bańki odbytnicy, proksymalnie w stosunku do linii zębatej, na obszarze objętym przez metaplazję płaskonabłonkową. *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* uznaje guzy, których środek znajduje się do 2 cm od linii zębatej, za nowotwory odbytu, a pozostałe (> 2 cm) za nowotwory odbytnicy [5]. Należy jednak podkreślić, że w przypadku raków rozlegle naciekających często nie można jednoznacznie ocenić dokładnego punktu wyjścia zmiany.

3. Nowotwory płaskonabłonkowe kanału odbytu i okolicy okołodbytowej

3.1. Epidemiologia i czynniki ryzyka raka płaskonabłonkowego i zmian przedrakowych

Rak płaskonabłonkowy odbytu jest rzadkim nowotworem, a częstość jego występowania szacuje się na ok. 0,2–1,4/100 000, z niewielką przewagą płci żeńskiej [6]. W Polsce w 2012 r. standaryzowane współczynniki zapadalności wynosiły zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet 0,3/100 000 [7]. Jednak w ciągu ostatniego ćwierćwiecza notuje się stały wzrost częstości występowania, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, co ma związek przede wszystkim z rozpowszechnieniem niektórych zachowań seksualnych sprzyjających zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus – HPV*). Za istotne czynniki ryzyka u obu płci uznaje się stosunki analne, licznych partnerów seksualnych, obecność kłykcin kończystych narządów płciowych oraz palenie tytoniu. Ponadto u kobiet dodatkowo neoplazję śródnabłonkową (dysplazję) lub raka płaskonabłonkowego sromu, szyjki macicy lub pochwy w wywiadzie [8]. W grupie ryzyka są także osoby z zaburzeniami odporności, szczególnie biorcy przeszczepów poddani leczeniu immunosupresyjnemu oraz osoby zakażone wirusem HIV, przede

wszystkim mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami. W tych ostatnich grupach ryzyko rozwoju raka jest kilkadziesiąt razy większe niż w populacji ogólnej [9, 10]. Większość raków płaskonabłonkowych odbytu jest następstwem zakażenia onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego – HPV 16 i 18, z wyjątkiem raka brodawkowatego związanego z infekcją typami 6 i 11 [11]. Częstość wykrywania onkogennych typów HPV w neoplazji śródnabłonkowej dużego stopnia jest niemal taka jak w raku inwazyjnym. Natomiast w neoplazji małego stopnia, kłykcinach kończystych i zmianach położonych w okolicy okołodbytowej dominują typy niskiego ryzyka [12]. Do zakażenia wirusem dochodzi najczęściej podczas stosunków analnych, jednak w niektórych przypadkach zmiany mogą się rozwijać po pierwotnym zakażeniu narządów płciowych [13].

3.2. Zmiany przedrakowe kanału odbytu i okolicy okołodbytowej

Zmiany przedrakowe spowodowane przewlekłym zakażeniem HPV w kanale odbytu i okolicy okołodbytowej wykazują duże podobieństwo patogenetyczne i morfologiczne do zmian występujących na narządach płciowych (szyjka macicy, pochwa, srom, prącie, moszna) i skórze krocza. Mimo to dla ich opisanie stosowano tradycyjnie mianownictwa opracowane dla poszczególnych narządów, co prowadziło do chaosu pojęciowego, utrudniało porozumienie między lekarzami różnych specjalności oraz wpływało na decyzje terapeutyczne, zwłaszcza jeżeli zmiany były mnogie lub obejmowały więcej niż jeden narząd lub okolicę ciała [14]. Ujednoliceniu nazewnictwa i zdefiniowaniu poszczególnych zmian związanych z HPV służą wprowadzone niedawno rekomendacje opracowane w ramach *Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Project*, sponsorowanego m.in. przez Kolegium Amerykańskich Patologów (*College of American Pathologists – CAP*) [15]. Autorzy proponują zastosowanie dwóch ogólnych pojęć, bez względu na anatomiczne położenie zmiany lub rodzaj badanego materiału (cytologiczny i histologiczny), tj. zmiana śródnabłonkowa małego lub dużego stopnia w nabłonku wielowarstwowym płaskim (odpowiednio *low- and high-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL i HSIL*) (tab. I). Następnie przy ocenie materiału tkankowego (wycinki) można zastosować system trójstopniowy określenia nasilenia neoplazji śródnabłonkowej (*intraepithelial neoplasia – IN*) – LSIL-IN1 i HSIL-IN2/IN3. Przy zmianach zlokalizowanych w kanale odbytu i okolicy okołodbytowej należy dodatkowo dodać przedrostki A (*anal*) i PA (*perianal*), tj. AIN (*anal intraepithelial neoplasia*) i PAIN (*perianal intraepithelial neoplasia*).

Z kolei klasyfikacja WHO [4] wyróżnia dwa pojęcia – neoplazja śródnabłonkowa w nabłonku płaskim kanału odbytu (*anal squamous intraepithelial neoplasia – ASIN*) i neoplazja śródnabłonkowa w nabłonku

Tabela I. Nazewnictwo zmian przedrakowych kanału odbytu [10, 14]

BETHESDA	LAST/CAP	WHO	STARE NAZEWNICTWO
ASC-US			kłykcina kończysta
LSIL	LSIL-AIN1	ASIN-L	dysplazja małego stopnia
ASC-H			dysplazja średniego stopnia dysplazja dużego stopnia
HSIL	HSIL-AIN2/AIN3	ASIN-H	rak <i>in situ</i>
SCC	SISCCA/SCC	SCC	SCC

ASIN – neoplazja śród nabłonkowa w nabłonku płaskim kanału odbytu (*anal squamous intraepithelial neoplasia*); ASIN-L – neoplazja śród nabłonkowa w nabłonku płaskim kanału odbytu małego stopnia (*anal squamous intraepithelial neoplasia low grade*); ASIN-H – neoplazja śród nabłonkowa w nabłonku płaskim kanału odbytu dużego stopnia (*anal squamous intraepithelial neoplasia high grade*); AIN – neoplazja śród nabłonkowa kanału odbytu (*anal intraepithelial neoplasia*); ASC-H – nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego (*atypical squamous cells high grade*) – nie można wykluczyć neoplazji dużego stopnia; ASC-US – nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego nieokreślonego znaczenia (*atypical squamous cells of undetermined significance*); HSIL – zmiana śród nabłonkowa dużego stopnia w nabłonku płaskim (*high-grade squamous intraepithelial lesion*); LSIL – zmiana śród nabłonkowa małego stopnia w nabłonku płaskim (*low-grade squamous intraepithelial lesion*); SCC – rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*); SISCCA – rak płaskonabłonkowy powierzchownie naciekający (*superficially invasive squamous cell carcinoma*)

płaskim okolicy okołodbytowej (*perianal squamous intraepithelial neoplasia* – PSIN). Neoplazja śród nabłonkowa w nabłonku płaskim kanału odbytu podlega stopniowaniu w skali dwustopniowej (ASIN-L i ASIN-H) w zależności od nasilenia zmian cytologicznych i nieprawidłowości architektonicznych nabłonka (polimorfizm i nadbarwliwość jąder, utrata polarności komórek i ich warstwowego układu, zwiększona aktywność mitotyczna i obecność mitoz w bardziej powierzchniowych warstwach nabłonka). Pojęcie PSIN (dawniej choroba Bowena) obejmuje wyłącznie zmiany, w których ww. nieprawidłowości dotyczą całej grubości naskórka.

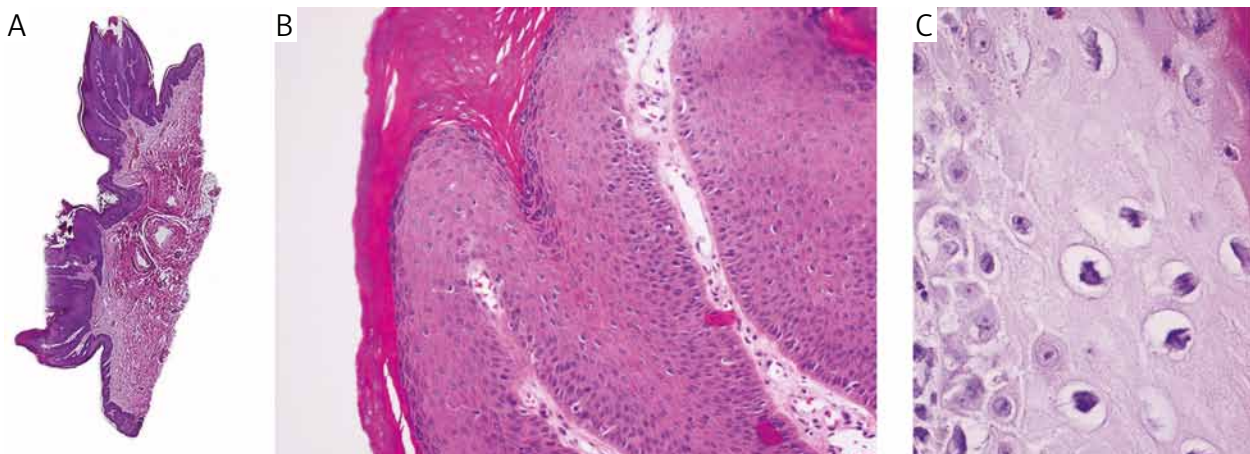
3.2.1. Kłykciny kończyste

Kłykcina kończysta (*condyloma acuminatum*) lokalizuje się w skórze okolicy okołodbytowej oraz w końcowej części kanału odbytu. Podobnie jak zmiany występujące w obrębie narządów płciowych ma postać pojedynczych lub często mnogich egzofitycznych białawych guzków o nierównej, brodawkowatej powierzchni. W obrazie mikroskopowym stwierdza się

obecność brodawek pokrytych rozrośniętym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, często z nadmiernym rogowaceniem i cechami zakażenia HPV, w postaci koilocytozy (ryc. 2A–C) [11]. Zgodnie z LAST/CAP wszystkie zmiany wykazujące cechy zakażenia HPV, także te o brodawkowatym typie wzrostu, jak kłykcina, nawet bez cech neoplazji, powinny być klasyfikowane jako LSIL (LSIL-AIN1 lub LSIL-PAIN1, zależnie od lokalizacji) [15]. Niektórzy autorzy stosują dwa pojęcia – kłykcina kończysta i kłykcina kończysta z neoplazją lub zmianami śród nabłonkowymi, w zależności od obecności charakterystycznych nieprawidłowości w nabłonku kłykciny [4, 16].

3.2.2. Zmiany płaskie

Zmiany przedrakowe mają często makroskopowo postać białawej lub rumieniowej plamy, grudki lub tarczki, czasami o łuszczącej się powierzchni lub z towarzyszącymi szczelinami [4, 17]. W kanale umiejscawiają się w obrębie strefy przejściowej oraz, rzadziej, w części dystalnej [18]. Mogą się łączyć z podobnymi zmianami na skórze okolicy odbytu oraz współistnieć z rakiem



Rycina 2. A, B) Kłykciny kończyste okolicy okołodbytowej; C) koilocytoza nabłonka kłykciny. Barwienie HE; A) pow. 2x; pow. obiektywu B) 10x, C) 40x

plaskonabłonkowym inwazyjnym kanału. Zmiany płaskie i brodawkowate w okolicy okołodbytovej mają tendencję do nawrotów, ale rzadko są punktem wyjścia raka płaskonabłonkowego. Zdarza się to częściej u pacjentów z zaburzeniami odporności [19]. Pod względem histologicznym mogą być to zmiany śródnabłonkowe zarówno małego (LSIL lub ASIN-L), jak i dużego stopnia (HSIL, ASIN-H, PSIN) (ryc. 3A, B).

3.3. Rak płaskonabłonkowy inwazyjny kanału odbytu

Większość raków płaskonabłonkowych kanału odbytu rozwija się ze strefy przejściowej i lokalizuje w sąsiedztwie linii zębatej. Pozostałe wywodzą się z nabłonka końcowej części kanału [11].

3.3.1. Obraz makroskopowy

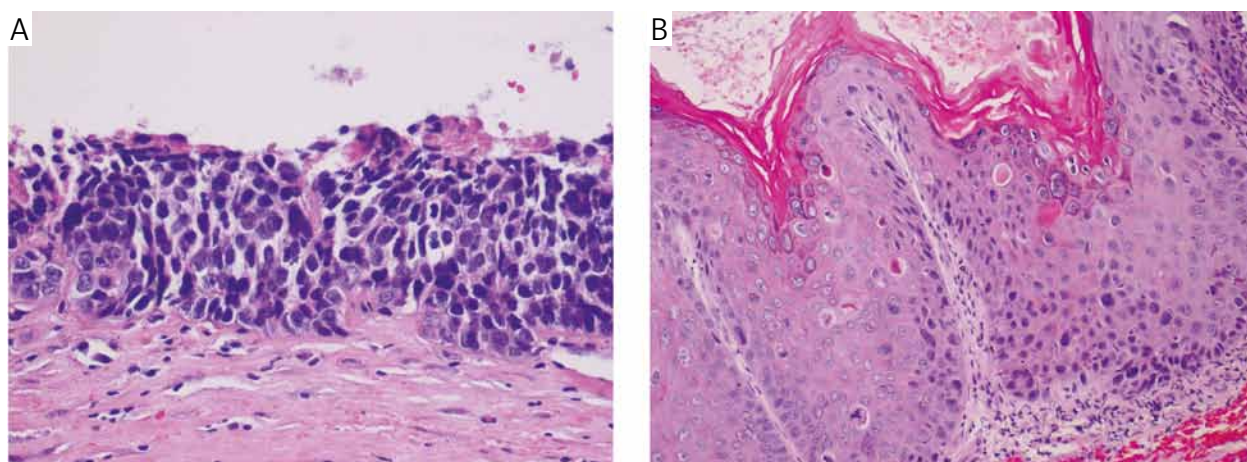
Obraz makroskopowy raków kanału odbytu zależy w dużym stopniu od głębokości naciekania ściany jelita. Zmiany wczesne są często niewidoczne lub słabo widoczne. Mogą mieć postać nadżerki, tarczki lub obszarów o odmiennym zabarwieniu lub powierzchni w porównaniu z sąsiadującą błoną śluzową [4, 17]. Raki zaawansowane rosną najczęściej jako formy guzowate i wrzodziejące lub rzadziej – z drążącym szczelinowatym owrzodzeniem i okrężnym naciekaniami jelita [17]. Te położone bardziej dystalnie mogą być widoczne także jako pogrubienie błony śluzowej lub przypominać makroskopowo zmiany w przewlekłym zapaleniu skóry [4].

3.3.2. Obraz mikroskopowy

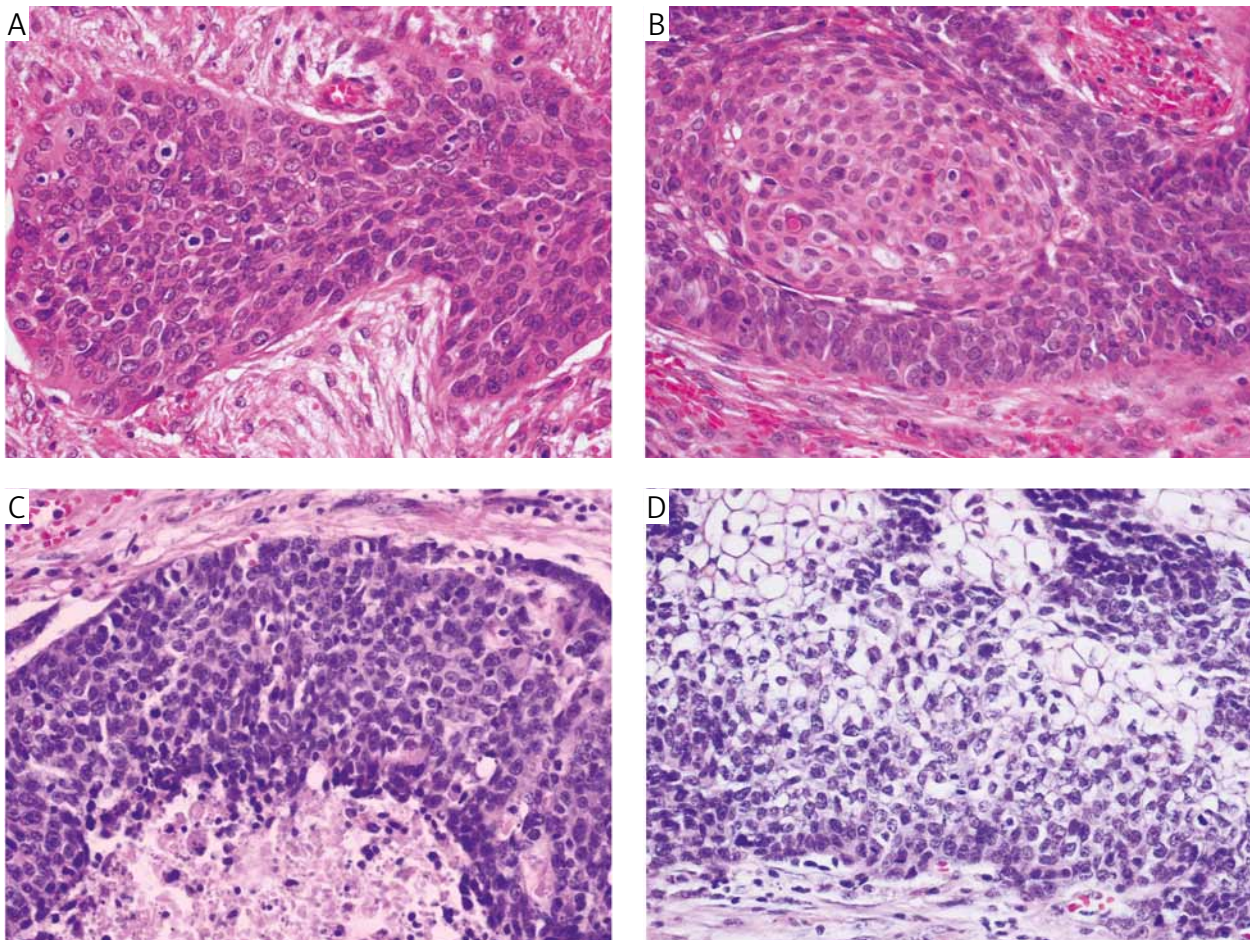
Rak płaskonabłonkowy kanału odbytu charakteryzuje się różnorodną budową mikroskopową. Było to podstawą dawnych podziałów histologicznych, jednak ze względów praktycznych aktualna klasyfikacja WHO [4] określa wszystkie raki kanału odbytu

wykazujące cechy różnicowania płaskonabłonkowego wspólną nazwą raka płaskonabłonkowego i nie zaleca stosowania starych podziałów histologicznych i wcześniejszego nazewnictwa. Badania wykazały, że poza kilkoma wyjątkami podtypy histologiczne raka nie mają większego wpływu na przebieg i rokowanie; słaba jest także powtarzalność rozpoznań [4, 20]. Ponadto zmiana ogólnej strategii leczenia raków kanału odbytu z operacyjnego na radio- lub chemioradioterapię spowodowała, że patolodzy nie mają niejednokrotnie możliwości oceny wszystkich składowych guza, ponieważ podstawą rozpoznania jest skąpy materiał z biopsji endoskopowej [4]. Te względy przesądziły o uproszczeniu klasyfikacji.

Większość raków płaskonabłonkowych kanału odbytu to postaci nierogowaciejące zbudowane z dużych lub średniej wielkości wielobocznych komórek o obfitej kwasochłonnej cytoplazmie, tworzących, w zależności od stopnia zróżnicowania, gniazda, belecзки lub niewielkie ogniska, często otoczone desmoplastycznym podścieliskiem (ryc. 4A). Mostki międzykomórkowe są zwykle słabo widoczne, ale sporadycznie mogą być zaznaczone cechy rogowacenia (ryc. 4B). Nasilone rogowacenie jest rzadką cechą raków w tym umiejscowieniu. Widuje się także utkanie bazaloidalne składające się z małych komórek o skąpej zasadochłonnej cytoplazmie i hiperchromatycznych jądrach, bez wyraźnych jąderek, o wysokim indeksie mitotycznym. Tworzą one układy beleczkowe, drobnotorbielowate, sitowate lub policykliczne gniazda z palisadowato ułożonymi komórkami na obrzeżach i martwicą (ryc. 4C) lub rzadziej cechami różnicowania płaskonabłonkowego w części centralnej. W niektórych guzach obserwuje się także obecność utkania przypominającego raki urotelialne lub jasnokomórkowe, zbudowanego z dużych poligonalnych komórek o obfitej jasnej lub nieznacznie kwasochłonnej cytoplazmie układających się w duże gniazda lub przepłatające się belecзки (ryc. 4D). Jednak znaczna



Rycina 3. Neoplazja śródnabłonkowa dużego stopnia: A) w nabłonku wielowarstwowym płaskim kanału odbytu (HSIL-AIN3) i B) w skórze okolicy okołodbytovej (HSIL-PAIN3) wg nazewnictwa LAST/CAP. Barwienie HE; pow. obiektywu A) 20×, B) 10×



Rycina 4. Rak płaskonabłonkowy kanału odbytu – komponenty: A) wielokomórkowy nierogowaczący; B) z zaznaczonym różnicowaniem płaskonabłonkowym; C) bazaloidalny; D) jasnokomórkowy. Barwienie HE; pow. obiektywu 20×

część raków płaskonabłonkowych, zwłaszcza kanału odbytu, ma budowę mieszaną.

Klasyfikacja WHO [4] nie podaje w zasadzie żadnych szczegółów dotyczących oceny stopnia dojrzałości raka płaskonabłonkowego kanału odbytu. Niemniej cecha ta powinna być oceniana w skali czterostopniowej (G1–G4) na podstawie parametrów ustalonych dla raków płaskonabłonkowych w innych lokalizacjach, z uwzględnieniem obszarów najmniej dojrzałych jako reprezentatywnych dla całego guza.

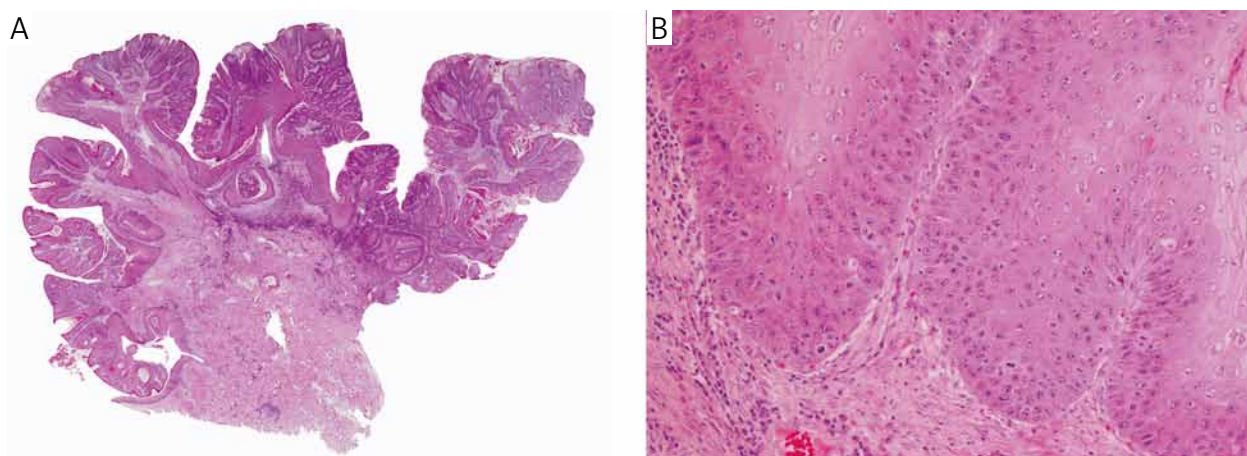
Wykazano, że raki płaskonabłonkowe rozwijające się u pacjentów zakażonych podtypami onkogennymi HPV mogą mieć pewne charakterystyczne cechy morfologiczne, tj. mogą być zbudowane z małych komórek bazaloidalnych i nie wykazywać tendencji do rogowacenia [21].

3.3.3. Podtypy histologiczne

Aktualny podział WHO [4] wyodrębnia dwa podtypy raka płaskonabłonkowego – brodawkowaty i drobnokomórkowy (anaplastyczny), który nie ma związku z rakiem neuroendokrynnym.

Rak brodawkowaty (*verrucous carcinoma*) kanału odbytu i okolicy okołodobytywowej jest pod względem

morfologicznym guzem identycznym z nowotworem zewnętrznym narządów płciowych (srom niewieści i prącie), określanym tradycyjnie jako guz Buschke'a-Lowensteina lub kłykcina olbrzymia (*giant condyloma*) [22]. Obecnie traktuje się go jako postać pośrednią między kłykciną kończystą a typowym rakiem płaskonabłonkowym, szerzącą się miejscowo, ale bez tendencji do dawania przerzutów [4]. Makroskopowo ma charakterystyczną postać zazwyczaj dużych, brodawkowatych i kalafiorowatych egzofitycznych guzów, często o owrzodzonej powierzchni (ryc. 5A). Mikroskopowo stwierdza się akantocytyny i brodawkowaty rozrost nabłonka, z cechami dojrzewania i bez wyraźnej atypii cytologicznej, czasami z koilocytozą i parakeratozą oraz nielicznymi figurami podziału, zlokalizowanymi głównie w warstwie podstawnej (ryc. 5B). Nowotwór wykazuje wzrost raczej rozprężający, bez wyraźnych cech destrukcyjnego naciekania podścieliska, może jednak penetrować w obręb tkanki łącznej okołodobytywnej oraz drażyć głęboko do dołu kulszowo-odbytniczego, często z tworzeniem przetok [11]. Nowotwory o wyraźnie naciekającym typie wzrostu z nasiloną atypią cytologiczną powinny być zaliczane do typowych raków płaskonabłonkowych [4].



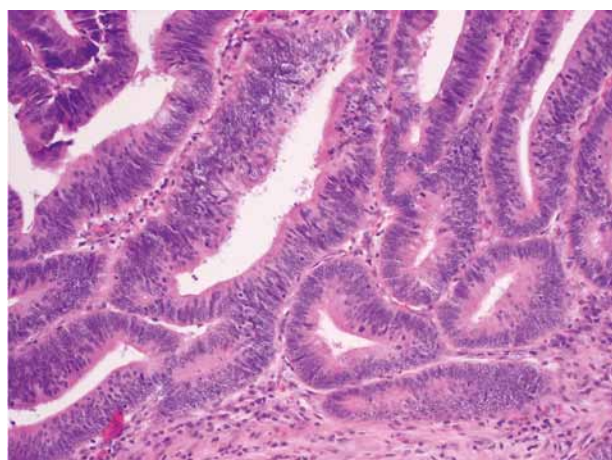
Rycina 5. Rak brodawkowaty okolicy okołodbytowej. Barwienie HE; A) pow. 2×, B) pow. obiektywu 10×

Rak drobnokomórkowy (anaplastyczny; *small cell (anaplastic) carcinoma*) jest bardzo rzadkim agresywnym podtypem raka płaskonabłonkowego o złym rokowaniu, który morfologicznie przypomina raka drobnokomórkowego neuroendokrynnego [4].

Warto także wspomnieć o innym podtypie raka płaskonabłonkowego, który nie został wyodrębniony w nowej edycji klasyfikacji WHO [4], a jedynie wspomniany jako jeden z możliwych komponentów utkania, a który należy uwzględnić w szczegółowym raporcie histopatologicznym, ze względu na negatywny wpływ na rokowanie. Jest to rak płaskonabłonkowy z torbielkami śluzowymi (*squamous cell carcinoma with mucinous microcysts*).

3.4. Rak inwazyjny okolicy okołodbytowej

Nowotwór rozwija się najczęściej w miejscu przejścia nabłonka wielowarstwowego płaskiego końcowej części kanału odbytu w naskórek pokrywający skórę okolicy okołodbytowej [22]. Występuje rzadziej niż rak kanału.



Rycina 6. Gruczolakorak G1 bliższej części kanału odbytu. Barwienie HE; pow. obiektywu 10×

Makroskopowo raki płaskonabłonkowe tej okolicy mają postać kalafiorowatych guzów, często przypominających kłykciny kończyste, lub owrzodzeń. W odróżnieniu od raków kanału odbytu są to najczęściej raki wysoko dojrzałe z nasilonym rogowaceniem [17].

4. Gruczolakoraki kanału odbytu

Pierwotne gruczolakoraki kanału odbytu występują rzadko i stanowią ok. 10% raków tej okolicy [18]. Cechy kliniczne, obraz makroskopowy i sposób szerzenia się są podobne jak w rakach płaskonabłonkowych, jednak rokowanie jest gorsze [4, 17].

4.1. Epidemiologia i czynniki ryzyka

Niewiele wiadomo o czynnikach sprzyjających rozwojowi raków gruczolowych kanału odbytu. Wiele wskazuje na znaczenie zakażenia onkogennymi typami HPV oraz przewlekłych zapaleń z tworzeniem przetok, zwłaszcza chorobę Leśniowskiego-Crohna [23–25]. Opisano także występowanie raków gruczolowych u pacjentów leczonych infliksymabem, jednak była to prawdopodobnie przypadkowa zbieżność [25].

4.2. Podtypy histologiczne

Podział WHO [4] wyróżnia dwa podstawowe podtypy histologiczne gruczolakoraków kanału odbytu: gruczolakoraki błony śluzowej kanału odbytu i raki zewnątrzśluzówkowe (okołodbytowe).

Pierwotne gruczolakoraki błony śluzowej kanału odbytu (*adenocarcinoma arising in anal mucosa*) wywodzą się z nabłonka walcowatego końcowej części odbytnicy powyżej linii zębatej. Opisywano rzadki rozwój raków na podłożu gruczolaka tej okolicy [26]. Pod względem budowy histologicznej są podobne do raków gruczolowych innych części jelita grubego (ryc. 6.), a ze względu na położenie trudno je odróżnić od częstszych pierwotnych raków bańki odbytnicy naciekających kanał odbytu [22].

Raki zewnątrzśluzówkowe (okołoodbytowe; *extramucosal (perianal) adenocarcinoma*) są bardzo rzadkie i wywodzą się ze struktur wyścielonych nabłonkiem walcowatym, położonych w ścianie kanału lub jego najbliższym sąsiedztwie. Warunkiem ich rozpoznania jest brak zmian śródnabłonkowych lub raka naciekającego w błonie śluzowej kanału [4]. Gruczolakoraki mogą się rozwijać w przetokach okołoodbytowych, zwłaszcza u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, lub powstałych w następstwie innych procesów zapalnych w tej okolicy oraz we wrodzonych zdwojeniach końcowego odcinka jelita pierwotnego (*adenocarcinoma with anorectal fistula*) [25, 27]. Są to najczęściej wysoko dojrzałe gruczolakoraki śluzowe zawierające „jeziorka” śluzu rozwarstwiającego ścianę jelita i przylegające struktury lub rzadziej gruczolakoraki o budowie cewkowej. Raki z gruczołów odbytniczych (*adenocarcinoma of anal glands*) rozwijają się jako guzy podśluzówkowe, często z rozległym naciekaniami sąsiadujących tkanek i narządów. W pełni wiarygodne rozpoznanie tego podtypu wymaga znalezienia ciągłości raka naciekającego ze zmianami śródnabłonkowymi i prawidłowym nabłonkiem gruczołów odbytniczych [4]. Pod względem histologicznym są to najczęściej wysoko dojrzałe nowotwory zbudowane z małych cew gruczołowych zawierających niewielką ilość śluzu i wyścielonych nabłonkiem sześciennym lub walcowatym, rzadziej opisywano raki śluzowe [17, 28]. Ze względu na umiejscowienie raków zewnątrzśluzówkowych głęboko w ścianie jelita lub poza nią często nie można ich rozpoznać z wycinków endoskopowych. Trudności diagnostyczne mogą być także spowodowane obecnością dużej ilości śluzu w wycinku, przy znikomej liczbie komórek nowotworowych, często bez wyraźnej atypii, co dotyczy zwłaszcza gruczolakoraków rozwijających się w przetokach [22]. Wymagają one wówczas różnicowania przede wszystkim z przemieszczeniami nabłonka gruczołowego towarzyszącymi owrzodzeniu

samotnemu odbytnicy lub przetokom okołoodbytowym [11]. Konieczne jest także różnicowanie z wtórnym naciekaniami ściany jelita przez raki gruczołowe sąsiednich narządów (tab. II).

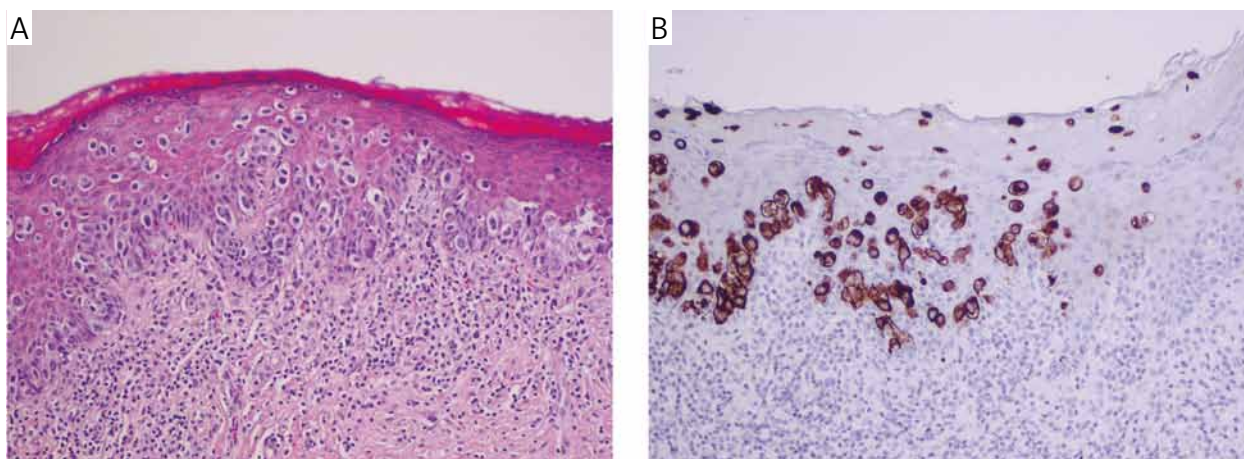
Przy ocenie stopnia zróżnicowania raków gruczołowych odbytu uwzględnia się powierzchnię zajęta przez cewy gruczołowe (G1 – cewy gruczołowe stanowią > 95% utkania nowotworu; G2 – 50–95% i G3 – < 49%).

4.3. Choroba Pageta

Choroba Pageta jest rzadką zmianą umiejscowioną dystalnie od linii zębatej, zwłaszcza w skórze okolicy okołoodbytovej. W około połowie przypadków ma charakter wtórny i współistnieje z syn- lub metachronicznymi rakami tej okolicy, zwłaszcza rakiem odbytnicy. Opisano także pagetoidalne szerzenie się raków gruczołowych kanału, szczególnie z gruczołów odbytniczych [22, 25]. Pozostałe przypadki choroby Pageta to zmiany pierwotne o kontrowersyjnej histogenezie (komórki pnia nabłonka płaskiego lub przydatków skóry, komórki Tokera) [22]. Ta postać najczęściej nie towarzyszy żadnym nowotworom złośliwym. Choroba Pageta w okolicy okołoodbytovej może być także wynikiem szerzenia się zmiany pierwotnie położonej na skórze krocza [22, 29]. Morfologicznie przypomina chorobę Pageta gruczołu piersiowego. Makroskopowo ma postać luszczącej się czerwonej plamy lub tarczki, często z nadżerką. Zmiany mogą być wielogniskowe i pojawiać się także w skórze krocza i sromu [22]. W obrazie mikroskopowym widoczny jest naciek naskórka lub nabłonka przez komórki Pageta rozproszone lub tworzące gniazda, zwłaszcza w głębszych warstwach nabłonka (ryc. 7A, B). Są to duże komórki nabłonkowe o obfitej, zwakuolizowanej, jasnej cytoplazmie i pęcherzykowatych, ekscentrycznie położonych jądrach, wydzielające śluz. Towarzyszy im akantotycz-

Tabela II. Diagnostyka różnicowa nowotworów pierwotnych i wtórnych odbytu

Neoplazja śródnabłonkowa w nabłonku wielowarstwowym płaskim	CK7-/+, CK20-, CK5/6+, p63+, p16+
Rak płaskonabłonkowy	CK7-/+, CK20-, CK5/6+, p63+, p16+
Gruczolakorak odbytnicy	CK7-/+, CK20+, CDX2+, CEA+, barwienia na śluzu+
Gruczolakorak z przetoki odbyto- -odbytniczej	CK7-/+, CK20+, CDX2+, barwienia na śluzu+
Gruczolakorak z gruczołów odbytniczych	CK7+, CK20-, CDX2-, barwienia na śluzu+
Choroba Pageta pierwotna	CK7+, CK20-, CDX2-, GCDFP-15+; MUC1+, MUC5AC+, barwienia na śluzu+, S100-, HMB45-, MelanA-
Choroba Pageta wtórna	CK7-/+, CK20+, CDX2+, barwienia na śluzu+, S100-, HMB45-, MelanA-
Czerniak	S100+, HMB45+, MelanA+, wimentyna+, CK7-, CK20-, barwienia na śluzu-
Rak neuroendokryny (NEC)	CK7-, CK20-, chromogranina A+, synaptofizyna+



Rycina 7. Pierwotna choroba Pageta okolicy okołodbytowej. A) Barwienie HE; B) odczyn immunohistochemiczny na cytokeratynę 7; pow. obiektywu 10×

ny lub brodawkowy rozrost naskórka lub nabłonka, często z cechami nadmiernego i/lub nieprawidłowego rogowacenia. Naciek może obejmować także przewody wyprowadzające gruczołów skóry lub mieszki włosowe. We wtórnej chorobie Pageta komórki zawierają zwykle więcej śluzu i naciekają całą grubość nabłonka, bez tendencji do skupiania się w warstwie podstawnej. Choroba Pageta wymaga różnicowania przede wszystkim z czerniakiem i zmianami śródna-błonkowymi [11, 22].

5. Szerzenie się raka kanału odbytu i okolicy okołodbytowej

Raki płaskonabłonkowe i gruczolowe kanału odbytu szerzą się wzdłuż osi długiej jelita, głównie w kierunku proksymalnym, naciekając bańkę odbytnicy, co jest przede wszystkim spowodowane różnicami w budowie histologicznej kanału i bańki, zwłaszcza warstwy podśluzowej [22]. Naciek w głąb prowadzi do zajęcia poszczególnych warstw ściany jelita, łącznie ze zwieraczem zewnętrznym odbytu oraz dołu kulszowo-odbytniczego, a także okolicznych narządów: przegrody odbytniczo-pochwowej i odbytniczo-sterczowej, gruczołu krokowego, cewki moczowej i pęcherza moczowego [17]. Ze względu na głębokie położenie gruczolakoraki zewnątrzśluzówkowe z reguły naciekają zwieracze odbytu i tkanki otaczające [17]. Raki dystalnej części kanału i okolicy okołodbytowej mogą także naciekać srom i mosznę. Jednak bezpośrednie naciekanie ściany bańki odbytnicy, skóry i utkania podskórnego okolicy okołodbytowej i zwieraczy nie wpływa na zmianę stopnia miejscowego zaawansowania raka w klasyfikacji TNM [30]. Kierunek rozsiewu drogą naczyń chłonnych jest w dużej mierze uzależniony od lokalizacji guza pierwotnego. Nowotwory położone powyżej linii zębatej dają przerzuty do węzłów chłonnych mezorektalnych, przedkrzyżowych i biodrowych wewnętrznych. Natomiast zlokalizowane w kanale poniżej linii zębatej

i w okolicy okołodbytowej zajmują węzły chłonne pachwinowe powierzchowne i głębokie [5]. Rozsiew drogą naczyń krwionośnych prowadzi do powstania przerzutów odległych, najczęściej do wątroby, płuc, skóry oraz mózgu i rdzenia kręgowego [17].

6. Diagnostyka cytologiczna i histopatologiczna zmian przedrakowych i raków odbytu

6.1. Diagnostyka cytologiczna

Ocena materiału cytologicznego z kanału odbytu jest podstawą badań przesiewowych prowadzonych w niektórych krajach, szczególnie w grupach dużego ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego, tj. u mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami i zakażonych wirusem HIV [31]. Zastosowanie znalazły zarówno typowe rozmazy, jak i cytologia cienkowarstwowa (płynowa) [14]. Podobnie jak w cytologii ginekologicznej przy ocenie rozmazów należy opierać się na systemie Bethesda lub zastosować podobne do niego wytyczne LAST/CAP (tab. I) [10]. W porównaniu z rozmazami z szyjki macicy rozmazy z kanału odbytu częściej nie nadają się do oceny ze względu na niedostateczną liczbę komórek, brak komórek ze strefy przejściowej lub zanieczyszczenie rozmazu przez bakterie lub kał [32]. Nieprawidłowy wynik cytologii jest wskazaniem do przeprowadzenia anoskopii wysokiej rozdzielczości (*high-resolution anoscopy* – HRA) i pobrania celowanych wycinków ze zmian lub wykonania „mapowania” kanału [32].

6.2. Diagnostyka histopatologiczna

6.2.1. Biopsja endoskopowa

Badanie histopatologiczne materiału biopsyjnego jest podstawą rozpoznania raków kanału odbytu, zwłaszcza w takich krajach, jak Polska, w których badanie cytologiczne nie jest popularne. Wycinki są

pobierane podczas rutynowej kolonoskopii lub w niektórych wyspecjalizowanych ośrodkach przy zastosowaniu HRA [32]. Sposób postępowania z materiałem tkankowym nie odbiega od ogólnie przyjętego. Należy dążyć do odpowiedniego zorientowania wycinka przed zatopieniem w bloczek parafinowy, aby uzyskać skrawki prostopadle do powierzchni błony śluzowej.

Rozpoznanie z biopsji endoskopowej powinno zawierać:

- typ lub podtyp histologiczny raka ustalony na podstawie aktualnej klasyfikacji WHO i/lub
- obecność neoplazji śródnałonkowej i jej stopień (wg LAST/CAP lub WHO),
- ewentualnie rodzaj nabłonka lub błony śluzowej w sąsiedztwie nowotworu, co może ułatwić ocenę faktycznego miejsca pobrania wycinka.

Ocena stopnia dojrzałości nowotworu nie jest wymagana.

6.2.2. Materiał uzyskany drogą przezodbytniczej mikrochirurgii endoskopowej

Przezodbytnicza mikrochirurgia endoskopowa (*transanal endoscopic microsurgery* – TEM) jest obecnie najczęściej stosowana do usuwania niewielkich raków zlokalizowanych w odległości do 10–12 cm od brzegu odbytu i poddanych wcześniej radio- lub chemioradioterapii, raków w stopniu zaawansowania T1 niepoddanych leczeniu oraz gruczolaków [33].

Materiał tkankowy powinien zostać rozpięty na płycie korkowej lub podobnym podłożu, powierzchnią błony śluzowej do góry. Po utrwaleniu (przez przynajmniej 6 godzin) należy oznaczyć tuszem marginesy boczne i głęboki oraz pobrać cały materiał, krojąc kolejne wycinki grubości ok. 2–3 mm równoległe do linii przechodzącej przez najmniejszą odległość od marginesu bocznego resekcji do brzegu zmiany. Można także prowadzić cięcia równoległe do krótkiej osi materiału.

W raporcie histopatologicznym należy uwzględnić:

- położenie zmiany (na podstawie oceny klinicznej i/lub rodzaju nabłonka/błony śluzowej w sąsiedztwie nowotworu),
- wymiary zmiany,
- typ makroskopowy zmiany,
- typ lub podtyp histologiczny raka ustalony na podstawie aktualnej klasyfikacji WHO,
- stopień dojrzałości raka (o ile nie była stosowana przedoperacyjna radio- lub chemioradioterapia),
- głębokość naciekania,
- obecność nacieku raka i/lub neoplazji śródnałonkowej w marginesach bocznych i głębokim (status R); odległość nacieku od marginesów,
- histopatologiczną odpowiedź na przedoperacyjną radio- lub chemioradioterapię (jeżeli była stosowana),
- obecność inwazji naczyń,
- obecność choroby Pageta lub neoplazji śródnałonkowej i jej stopień (wg LAST/CAP lub WHO).

Dla niektórych raków płaskonabłonkowych wykazujących niewielkie miejscowe zaawansowanie LAST/CAP [15, 36] proponuje określenie raków płaskonabłonkowych powierzchownie naciekających (*superficially invasive squamous cell carcinoma* – SISCCA). Zgodnie z przyjętą definicją są to nowotwory naciekające do 3 mm od błony podstawnej nabłonka, z którego się wywodzą, o średnicy do 7 mm, które zostały całkowicie wycięte. W przypadku takich nowotworów w raporcie należy dodatkowo umieścić informację o ewentualnej inwazji naczyń oraz liczbie i wielkości zmian, jeżeli rak jest wielogniskowy.

6.2.3. Materiał operacyjny

Materiał operacyjny z amputacji brzuszno-kroczowej odbytnicy wraz z odbytem ocenia się rzadko,

Tabela III. Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka kanału odbytu (VII edycja) [30]

Guz pierwotny (pT)
pTX – nie można ocenić guza pierwotnego
pT0 – nie stwierdzono obecności guza pierwotnego
pTis – rak <i>in situ</i> , choroba Bowena, zmiana śródnałonkowa dużego stopnia w nabłonku wielowarstwowym płaskim (HSIL), neoplazja śródnałonkowa kanału odbytu 2–3 (AIN2–3)
pT1 – guz o największej średnicy 2 cm lub poniżej
pT2 – guz o największej średnicy od 2 cm do 5 cm
pT3 – guz o największej średnicy powyżej 5 cm
pT4 – guz dowolnej wielkości, ale naciekający sąsiednie narządy, np. pochwę, cewkę moczową, pęcherz moczowy*
*bezpośrednie naciekanie ściany odbytnicy, skóry okolicy odbytu, tkanki podskórnej lub mięśni zwieraczy nie jest klasyfikowane jako T4
Regionalne węzły chłonne (pN)
pNX – nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
pN0 – nie stwierdzono przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1 – przerzuty w węzłach chłonnych okołoodbytowych
pN2 – przerzuty w węzłach chłonnych biodrowych wewnętrznych i/lub pachwinowych po stronie guza
pN3 – przerzuty w węzłach chłonnych okołoodbytowych i pachwinowych i/lub obustronnie w węzłach biodrowych wewnętrznych i/lub pachwinowych
Przerzuty odległe (pM)
pM0 – nie stwierdzono przerzutów odległych
pM1 – obecne przerzuty odległe

Tabela IV. Klasyfikacja zaawansowania patologicznego pTNM dla raka skóry (VII edycja) zmodyfikowana – dostosowana do okolicy anatomicznej [30]

Guz pierwotny (pT)
pTX – nie można ocenić guza pierwotnego
pT0 – nie stwierdzono obecności guza pierwotnego
pTis – rak <i>in situ</i> , choroba Bowena, zmiana śródnabłonkowa dużego stopnia w nabłonku wielowarstwowym płaskim (HSIL)
pT1 – guz o największej średnicy 2 cm lub poniżej
pT2 – guz o największej średnicy powyżej 2 cm
pT3 – guz naciekający struktury głębokie, np. przylegające mięśnie, i struktury szkieletu (poza osiowym)
pT4 – guz naciekający szkielet osiowy bezpośrednio lub drogą okołonerwową
Regionalne węzły chłonne (pN)
pNX – nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
pN0 – nie stwierdzono przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
pN1 – przerzuty o największej średnicy 3 cm lub poniżej w pojedynczym węzle chłonnym
pN2 – przerzuty o największej średnicy od 3 cm do 6 cm w pojedynczym węzle chłonnym lub przerzuty w wielu węzłach chłonnych, ale żaden o największej średnicy powyżej 6 cm
pN3 – przerzuty o największej średnicy powyżej 6 cm w węzle chłonnym
Przerzuty odległe (pM)
pM0 – nie stwierdzono przerzutów odległych
pM1 – obecne przerzuty odległe

ze względu na zmianę zasad leczenia raków odbytu. Stosuje się ją zwykle w przypadku niezadowalających wyników radio- lub chemioradioterapii. Sposób postępowania z materiałem i opracowanie raportu histopatologicznego są w zasadzie analogiczne jak w przypadku raków pozostałej części jelita grubego [34].

Należy jednak pamiętać, że w rakach kanału odbytu, w odróżnieniu od raków pozostałej części jelita grubego, przy ocenie miejscowego zaawansowania nowotworu (T1–T3), istotny jest największy wymiar guza pierwotnego, a nie głębokość naciekania (tab. III) [30]. Powinno się także w miarę możliwości precyzyjnie określić anatomiczne położenie guza, ze względu na różnice w kierunku sływu chłonki, a tym samym umiejscowienia przerzutów w węzłach.

Przy ocenie stopnia zaawansowania raków okolicy okołodbytowej system TNM [30] zaleca zastosowanie podziału dla nowotworów skóry (tab. IV). Jednak wg NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) zarówno nowotwory kanału odbytu, jak i okolicy

okołodbytowej powinny być klasyfikowane na podstawie kryteriów przyjętych dla kanału odbytu [35].

6.2.4. Węzeł wartowniczy

W niektórych ośrodkach stosuje się ocenę węzłów wartowniczych pachwinowych w rakach kanału odbytu w celu określenia stopnia zaawansowania, a przede wszystkim wyodrębnienia pacjentów do naświetlania okolicy pachwinowej [38]. Sposób postępowania z materiałem jest podobny jak w przypadku węzłów wartowniczych w innych nowotworach [39].

6.2.5. Techniki pomocnicze

W diagnostyce różnicowej raków kanału odbytu i odbytu, zwłaszcza nisko zróżnicowanych lub raków wtórnie naciekających odbytu, duże znaczenie mają odczyny immunohistochemiczne i barwienia histochemiczne (tab. II).

Ponadto LAST/CAP [15, 35] zaleca wykonywanie odczynu immunohistochemicznego na p16 w niektórych przypadkach zmian przedrakowych kanału odbytu i okolicy okołodbytowej. Dotyczy to przede wszystkim różnicowania między -IN2 i -IN3, odróżnienia AIN od zmian nienowotworowych (niedojrzała metaplasja płaskonabłonkowa, zanik i zmiany odczynowe w nabłonku, skośne przekroje wycinka) w wycinkach barwionych rutynowo. Odczyn powinien być także wykonany w przypadku istnienia rozbieżności w ocenie -IN2 i -IN3 między patologiami oraz przy niestwierdzeniu zmian śródnabłonkowych dużego stopnia w wycinku pochodzącym od pacjenta z uprzednio rozpoznany HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV16+ i AGH w badaniu cytologicznym. Pomocniczą rolę w diagnostyce zmian śródnabłonkowych może odgrywać także odczyn immunohistochemiczny na Ki67 [37].

Podziękowania dla pani Aleksandry Klepackiej za wykonanie schematu do ryciny 1. i dla pana Roberta Klepacza za opracowanie graficzne rycin.

Piśmiennictwo

- Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* 2015; doi 10.1186/s40001-014-0078-0.
- Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. 2nd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
- WHO Histopathological typing of intestinal tumors. Jass JR, Sobin LH (eds.). 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin 1989.
- WHO Classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO Press, Genewa 2010.
- Rubin P, Hansen JT. *TNM staging atlas with oncoanatomy*. 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2012.
- National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics Review. Dostępne na: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html> (dostęp 7 grudnia 2014 r.).

7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 7 grudnia 2014 r.).
8. Santoso JT, Long M, Crigger M, et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 578-582.
9. Collett D, Mumford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10: 1889-1896.
10. Tong WW, Hillman RJ, Kelleher AD, et al. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. *HIV Med* 2014; 15: 65-76.
11. Shephard NA, Warren BF, Williams GT, et al. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*. 5 ed. Wiley-Blackwell, Oxford 2013.
12. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, et al. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer* 2009; 124: 2375-2383.
13. Leonard D, Beddy D, Dozois EJ. Neoplasms of anal canal and perianal skin. *Clin Colon Rectal Surg* 2011; 24: 54-63.
14. Fléjou JF. An update on anal neoplasia. *Histopathology* 2014; doi: 10.1111/his.12574.
15. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1266-1297.
16. Longacre TA, Kong CS, Welton ML. Diagnostic problems in anal pathology. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 263-278.
17. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. *Gastrointestinal pathology: an atlas and text*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2008.
18. Shia J. An update on tumors of the anal canal. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1601-1611.
19. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133-1136.
20. Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 794-800.
21. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer Res* 1999; 59: 753-757.
22. Plesec TP, Owens SR. Inflammatory and neoplastic disorders of the anal canal. W: *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. Odze RD, Goldblum JR (eds.). 3rd ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2014.
23. Belkacemi Y, Berger C, Poortmans P, et al. Management of primary anal canal adenocarcinoma: a large retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1274-1283.
24. Koulos J, Symmans F, Chumas J, et al. Human papillomavirus detection in adenocarcinoma of the anus. *Mod Pathol* 1991; 4: 58-61.
25. Ogawa H, Haneda S, Shibata C, et al. Adenocarcinoma associated with perianal fistulas in Crohn's disease. *Anticancer Res* 2013; 33: 685-690.
26. Colvin M, Delis A, Bracamonte E, et al. Infiltrating adenocarcinoma arising in a villous adenoma of the anal canal. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3560-3564.
27. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, et al. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 66-73.
28. Wong AY, Rahilly MA, Adams W, et al. Mucinous anal gland carcinoma with perianal Pagetoid spread. *Pathology* 1998; 30: 1-3.
29. Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, et al. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1077-1781.
30. Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds.). *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. Wiley-Blackwell 2009.
31. 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: 223-233.
32. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2011; 119: 5-19.
33. Marino M, Allaix ME. Transanal endoscopic microsurgery: what indications in 2013? *Gastroenterology Report* 2013: 1-10, doi:10.1093/gastro/got012.
34. Nasierowska-Guttmejer A. Rak jelita grubego. W: *Zalecenia do diagnostyki histopatologicznej nowotworów*. Nasierowska-Guttmejer A, Górnicka B (red.). Centrum Onkologii, Oddział Gliwice, Gliwice 2013; 99-106.
35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Anal Carcinoma. Dostępne na: <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/anal.pdf> (dostęp 7 grudnia 2014 r.).
36. CAP-ASCCP Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) for HPV-associated Lesions. Dostępne na: <http://www.asccp.org/practice-management/last-project/last-consensus-recommendations-and-resources> (dostęp 7 grudnia 2014 r.).
37. Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1449-1455.
38. De Nardi P, Carvello M, Staudacher C. New approach to anal cancer: individualized therapy based on sentinel lymph node biopsy. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6349-6356.
39. Ryś J, Wysocki WM, Chmielik E i wsp. Rodzaje operacji wykonywanych u chorych na raka piersi i zasady zabezpieczania materiału tkankowego do badania histologicznego. *Pol J Pathol* 2011; 4 (supl. 4): S20-S25.