

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

## ВПЧ-ассоциированные заболевания в практике онкопроктолога

С. С. Гордеев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

### Резюме

В статье рассматривается история открытия связи вируса папилломы человека (ВПЧ) с развитием онкологических заболеваний, анализируются факторы риска, патогенез, методы диагностики, лечения и профилактики анальной интраэпителиальной неоплазии (АИН) и плоскоклеточного рака анального канала (ПРАК). Относясь к редким, эти заболевания представляю серьезную угрозу здоровью для людей, входящих в группы высокого риска (ВИЧ-инфицированные, страдающие ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, лица, практикующие анальный половой контакт, получающих иммуносупрессивную терапию). Необходима кооперация врачей различных специальностей для разработки эффективной системы профилактики ВПЧ-ассоциированных проктологических заболеваний. АИН не имеет стандартизированных методов диагностики и лечения. Для профилактики ВПЧ-ассоциированных проктологических заболеваний может быть эффективна вакцинация, однако требуется более широкое изучение распространенности типов вируса в российской популяции. Данные первых исследований говорят о необходимости использования поливалентных вакцин в России.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, анальная интраэпителиальная неоплазия, плоскоклеточный рак анального канала, вакцинация

**Для цитирования:** Гордеев С. С. ВПЧ-ассоциированные заболевания в практике онкопроктолога. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 106–110 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

### HPV-Associated Malignancy in the Practice of Colorectal Cancer Specialist

S. S. Gordeev

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow

### Abstract

The history of association between HPV and cancer, risk factors, pathogenesis, diagnostics, treatment and prophylaxis of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and squamous-cell anal cancer are discussed in this article. Although these conditions are rare, they may become some of the main health hazards in certain groups of patients, such as HIV-infected patients, patients with history of other HPV-related malignancies, patients practicing anal sexual intercourse and patients receiving systemic immunosuppressive therapy. A collaboration of different specialists is necessary in order to develop effective prophylactic measures for HPV-associated malignancies of anal region. There are no established methods for AIN treatment. The use of ointments and local destruction are the most researched treatment methods. Vaccination is already developed as a prophylactic measure. However, a more thorough research of HPV types in russian population is necessary prior to its wide implementation. Preliminary data favors the use of polyvalent vaccines in russian population.

**Key words:** human papilloma virus (HPV), anal intraepithelial neoplasia (AIN), squamous-cell anal cancer, vaccination

**For citation:** Gordeev S. S. HPV-Associated Malignancy in the Practice of Colorectal Cancer Specialist. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 106–110 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-106-110

### История

Что является причиной развития рака? Вероятно, каждый образованный современный врач, учёный, исследователь пожмёт плечами: это вопрос, достойный Нобелевской премии. Рак – группа этиологически разнородных заболеваний, у которых не может быть единого доминирующего первородного фактора.

Так было не всегда. Вероятно, сто лет назад передовые учёные по-другому ответили бы на этот вопрос. Микробиология была новой, поражающей умы наукой. Была установлена бактериальная причина развития туберкулёза, до этого долгое время считавшегося одним из опухолевых заболеваний,

в процессе которого развивались очаговые образования, преимущественно в лёгких, при распространённых формах – по всему организму. «Виновник» был выявлен, эффективное лечение – уже было в разработке. Казалось, рак – следующий в очереди. Нельзя отрицать сходства клинической картины прогрессирования заболевания.

Все передовые открытия говорили в пользу того, что причину следует искать среди вирусов и простейших. В 1907 г. G. Ciuffo с коллегами в эксперименте показали возможность заражения бородавками через бесклеточный фильтрат [1]. Это было первое доказательство возможности заражения опухолевым заболеванием. В 1909 г.

V. Ellerman продемонстрировал возможность заражения здоровой курицы птичьим лейкозом после контакта с кровью заражённых собратьев [2]. В 1911 г. был идентифицирован первый в истории онкогенный вирус – вирус саркомы Rous (RSV), поражающий птиц [3]. Новые открытия в области вирусной теории канцерогенеза происходили практически каждый год. Но только в 1962 г. J. J. Trentin с коллегами впервые доказали роль вирусов в развитии злокачественных новообразований у человека [4]. В 1965 г. M. Epstein и Y. M. Barr удалось выделить вирус из клеток лимфомы Burkitt [5]. Казалось, разгадка причины одного из наиболее смертоносных заболеваний человека близка как никогда. Однако новых громких открытий не последовало.

Вторая половина XX века – возможно, наиболее интенсивный период в истории развития науки. Вирусная теория рака попросту осталась в тени новых грандиозных открытий в области генетики и иммунологии. Обе эти дисциплины представляли своё видение механизмов развития онкологических заболеваний. Их гипотезы были убедительны и экстраполируемы на широкий спектр заболеваний. Вирусная теория рака на много лет осталась в тени более современных открытий.

Однако один из учёных был увлечён вирусной теорией канцерогенеза не менее, чем его коллеги в начале столетия. H. zur Hausen выдвинул гипотезу о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ) ещё в 1970-х гг. [6]. Практически всю свою карьеру он посвятил доказательству доминирующей роли инфекции в развитии этой формы рака. В 1983–1984 гг. он выделил ВПЧ 16 и 18 типа из клеток рака шейки матки и доказал их ключевую роль в патогенезе заболевания [7]. Именно благодаря этой работе в 2008 г. он был удостоен Нобелевской премии. У вирусной теории развития рака появилась вторая жизнь.

По всему миру активно начали проводиться поиски связи вирусов с другими онкологическими заболеваниями. В 1986 г., через 2 года после экспериментов H. zur Hausen, онкогенные типы ВПЧ были идентифицированы в клетках плоскоклеточного рака анального канала (ПРАК) [8, 9]. Схожие открытия были сделаны и в других разделах онкологии [10, 11].

### Патогенез

Инфицирование ВПЧ не ведёт напрямую к развитию ПРАК. По аналогии с РШМ, выделяют три степени дисплазии эпителия, которые предшествуют злокачественной трансформации: анальную интраэпителиальную неоплазию (АИН) 1, 2 и 3 степени. Учитывая высокую долю субъективизма в определении степени дисплазии эпителия, в настоящее время их подразделяют на LSIL – дисплазию низкой степени, имеющую низкий онкогенный потенциал и HSIL – дисплазию более высокой степени (соответствует АИН 2–3) [12].

LSIL встречается приблизительно у 8% человек в общей популяции. В группах риска (среди возможных групп риска клинические исследования были проведены только в отношении гомосексуальных мужчин и ВИЧ-инфицированных) эта цифра может возрасти до 25%. Однако LSIL имеет низкий потенциал злокачественности. До 15% LSIL могут спонтанно регрессировать без лечения, а дальнейшая трансформация в HSIL отмечается только у 12,6–24,5% пациентов [13].

HSIL относительно часто встречается в общей популяции, по крайней мере, приблизительно у 2% женщин [13]. Учитывая низкую заболеваемость раком анального канала, это свидетельствует о высокой частоте регрессии HSIL (до 42%) и низкой частоте прогрессирования в инвазивный рак (различными авторами этот показатель оценивается как 6–24,5% в течение 36–54 месяцев, наиболее высокие показатели у пациентов группы риска) [12, 14, 15]. В то же время в группах риска распространённость HSIL резко возрастает: до 26% у ВИЧ-инфицированных женщин, практикующих анальный половой контакт и до 44% у ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов [16].

Итогом длительно персистирующей АИН может быть развитие ПРАК. Учитывая редкость этого заболевания в общей популяции, эффективные профилактические и лечебные мероприятия необходимо в основном проводить среди лиц из групп высокого риска его развития.

### Группы риска

Злокачественные новообразования анального канала и перианальной кожи связаны с ВПЧ-инфекцией так же, как и рак шейки матки, но значительно реже оказываются в центре внимания исследователей. Причина этого – значительно более низкая распространённость в мировой популяции. Заболеваемость плоскоклеточным раком анального канала оценивается как 1–2 на 100 тыс. населения [17]. Тем не менее, темпы прироста этого заболевания – одни из наиболее высоких, а отсутствие качественного учёта редких форм рака (например, в России статистический учёт случаев рака анального канала не ведётся) может быть причиной значительной недооценки распространённости ПРАК [18].

При этом в отдельных популяциях риск развития ПРАК может быть на одном уровне с наиболее распространёнными онкологическими заболеваниями, и некоторые специалисты могут достаточно часто сталкиваться с ним в своей практике. ВПЧ относится к сексуально-трансмиссивным инфекциям. Соответственно основной фактор риска заражения и возможного развития ассоциированных заболеваний – анальный половой контакт. Степень значимости этого фактора наглядно демонстрируется при сравнении заболеваемости РШМ у гетеросексуальных женщин и ПРАК у гомосексуальных мужчин: 40 – 50 случаев РШМ на 100 тыс. населения

среди женщин до внедрения скрининга и 35 человек на 100 тыс. населения среди гомосексуальных мужчин (ГМ) в схожий временной период [19, 20].

Другим важнейшим фактором риска ПРАК является иммуносупрессия. У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации различных органов, частота развития ПРАК достигает 10–15 на 100 тыс. населения [21].

Высокий риск развития ПРАК отмечается у пациентов, ранее перенесших лечение по поводу других ВПЧ-ассоциированных форм рака. Заболеваемость в этой популяции может достигать 63,8 на 100 тыс. населения [13].

Но наибольший риск отмечается у пациентов с комбинацией различных факторов риска. Так, у ВИЧ-негативных ГМ заболеваемость ПРАК оценивается как 5,1 на 100 тыс., а у ВИЧ-позитивных ГМ – повышается до 49,5–100 на 100 тыс. контингента и может объективно рассматриваться как одна из важнейших проблем здоровья в данной популяции [22, 23].

### Диагностика и лечение АИН

Вопрос об оптимальной диагностике АИН остаётся открытым. Заболевание не проявляет никаких симптомов и выявить его возможно лишь при профилактическом обследовании. Профилактическое обследование показано только пациентам группы риска, ключевые из которых – лица, практикующие анальный половой контакт и ВИЧ-инфицированные. В отношении первых вопрос обычно не поднимается врачами при сборе анамнеза и они не получают необходимых рекомендаций, вторым проводится комплексное лечение, а профилактическое обследование у проктолога пока не входит в стандарт для ВИЧ-инфицированных, и не все специалисты осведомлены о необходимости данной процедуры. Таким образом, диагностика АИН в России крайне редко проводится. Потенциально есть две основные категории врачей, которые должны рекомендовать подобное обследование: гинекологи, в процессе сбора полового анамнеза и инфекционисты, специализирующиеся на лечении ВИЧ-инфекции.

Методы диагностики также не стандартизированы. Некоторые специалисты первым этапом выполняют анальную цитологию, а аноскопию назначают только пациентам с положительными результатами; некоторые – сразу начинают с аноскопии ввиду низкой чувствительности цитологического исследования [24, 25]. Чувствительность анальной цитологии в экспертных центрах может достигать 84%, однако специфичность остаётся низкой – 39% [26]. Если игнорировать LSIL результаты цитологии и направлять только пациентов с HSIL для выполнения аноскопии, то специфичность может повыситься до 91%. В связи с этим (а также с низким клиническим значением LSIL и возможностью его спонтанной регрессии) некоторые авторы рекомендуют

ориентироваться только на HSIL результаты анальной цитологии при принятии решения о дальнейшем обследовании [27].

При попытке внедрения профилактического обследования с целью выявления АИН в России потенциально возникнет ещё одна проблема – в мировой практике для этого используется аноскоп высокого разрешения, зоны дисплазии контрастируются аппликацией уксуса и проявляются при увеличении в виде белесоватых участков [28]. Это оборудование не входит в список оснащения проктологического кабинета. Соответственно, возможности обследования ограничены ресурсами частной медицины и отдельных исследовательских центров. Учитывая отсутствие программ подготовки и обучения, приходится констатировать, что методика в стране на значительное время останется уделом единичных специалистов.

Лечение АИН также не стандартизировано. В мире только в 3 клинических рекомендациях рассматривается лечение данного заболевания: Ассоциация Колопроктологов Великобритании и Ирландии (Association of ColoProctology of Great Britain and Ireland, ACPGBI), Американского общества Колоректальных Хирургов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS) и Итальянского Общества Колоректальных Хирургов (Italian Society of Colorectal Surgery, SICCR) [28, 30].

Все 3 клинические рекомендации значительно отличаются друг от друга. Основная причина этого в том, что не было проведено ни одного рандомизированного клинического исследования, и все данные основаны на клинических наблюдениях или небольших когортных исследованиях, преимущественно более чем 10-летней давности [31].

Это привело к тому, что авторы из различных стран формировали рекомендации преимущественно на основании субъективного опыта с поддержкой научных данных низкой степени доказательности. К возможным вариантам лечения АИН относятся: местное лечение мазями имиквимод, цидофовир, трихлоруксусная кислота, 5-фторурацил (среди них только имиквимод доступен в России), фотодинамическая терапия, различные методы абляции и хирургическое лечение в объёме местного иссечения.

Также в 2 рекомендациях рассматривается динамическое наблюдение как оптимальная тактика ведения пациентов с АИН 1–2 [28, 29].

В двух небольших ретроспективных исследованиях была продемонстрирована регрессия HSIL у 71–79% пациентов, которым проводилось лечение трихлоруксусной кислотой [32, 33]. Однако были представлены лишь ограниченные данные по долгосрочному наблюдению.

В одном проспективном исследовании среди 46 пациентов, которым проводилось лечение HSIL мазью с 5-фторурацилом, у 63% была достигнута регрессия (у 39% – полная), но у половины

пациентов с полной регрессией наступил рецидив АИН через 6 месяцев [34].

Р. А. Fox с соавт. использовали иммуномодулирующую мазь имиквимод у 28 ВИЧ-позитивных ГМ. У 43% отмечена регрессия HSIL, у 61% из них – стойкая регрессия через 3 года после завершения лечения [35].

Вероятно, эффективность лечения значительно отличается у пациентов с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции. Так, по данным Chang G.J. с соавт., после локального прижигания HSIL рецидив в течение 2 лет не развился ни у одного пациента без ВИЧ-инфекции и у 79% с ВИЧ инфекцией [36]. По данным Burgos J. с соавт., после применения аналогичной методики рецидив развился только у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов [37]. Однако в последнем исследовании использовалось до 4 сеансов прижигания.

Ряд исследователей практиковали также широкое иссечение слизистой анального канала у пациентов с HSIL, однако данная методика связана со значительно большим риском осложнений без преимущества в частоте стойких эффектов лечения по сравнению с использованием мазей и различных методов абляции, что не позволяет рекомендовать их к широкому применению [38].

### Лечение плоскоклеточного рака анального канала и перианальной кожи

Даже в случае развития ПРАК доступны эффективные методы лечения. Как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях стандартом лечения является разработанная более 30 лет назад схема химиолучевой терапии, включающая облучение с суммарной дозой 50–58 Гр на фоне химиотерапии фторпиримидинами и митомцином С. Данное лечение позволяет добиться полного выздоровления более чем у 70% пациентов без необходимости выполнения калечащих операций [39, 40].

Начало регистрации ПРАК в России и усиления контроля соблюдения клинических рекомендаций в России может значительно улучшить результаты лечения этого заболевания в нашей стране.

Профилактика ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний.

По данным международных исследований, инфекция ВПЧ встречается практически у каждого второго жителя нашей планеты и далеко не у всех приводит к развитию онкологических заболеваний. В Америке среди онкогенных типов ВПЧ у 75–90% пациентов встречается ВПЧ 16 типа. По данным исследователей из Австралии, у 95% больных ПРАК встречаются ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов [41, 42].

В настоящее время разработано 3 вида вакцин от ВПЧ: бивалентная вакцина (против наиболее встречаемых в европейской и американской популяции ВПЧ 16 и 18 типов), квадριвалентная вакцина (против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов) и нонавалентная вакцина (против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

В то же время распространение типов ВПЧ в популяции может значительно варьировать у различных народов. В России не проводились столь же масштабные исследования по распространённости типов ВПЧ, как в Европе и Америке. Наиболее крупное отечественное исследование, посвящённое распространённости ВПЧ, было выполнено Л. А. Суламанидзе с соавт. (2016) В него была включена 91 пациентка. При этом результаты значительно отличались от мировых данных: ВПЧ 16 типа был обнаружен только у 36,3% пациентов, в порядке убывания встречались также ВПЧ-44 (23,1%), ВПЧ-53 (19,8%), ВПЧ-31 (14,3%), ВПЧ-66 (13,2%), ВПЧ-33 (11%), ВПЧ-56 (11%), ВПЧ-6 (11%). Безусловно, представление о распространённости онкогенных типов ВПЧ в России не должно строиться на результатах только одной работы, но столь резко отличающиеся от мировых данные должны быть поводом для пристального изучения, особенно при разработке программ вакцинации, которые до сих пор не приняты в России. Вероятно, широкое географическое распространение нашей страны и многообразии входящих в неё народов повлияло и на виды ВПЧ. Исследование можно считать показательным, поскольку оно выполнено в процессе сотрудничества двух федеральных институтов, которые принимали больных из всех регионов России. В случае валидации этих данных следует сделать вывод, что только поливалентные вакцины могут быть применимы в российской популяции.

### Заключение

ВПЧ-ассоциированные заболевания анального канала и перианальной кожи встречаются редко, их развитие обусловлено рядом предрасполагающих факторов, которые позволяют выделить группы риска и проводить эффективное лечение входящих в эти группы лиц. Однако, учитывая специфику этих факторов, организация централизованного обследования пациентов связана со значительными сложностями и требует кооперации между представителями различных медицинских специальностей. В первую очередь между проктологами, гинекологами, инфекционистами, занимающимися лечением ВИЧ-инфицированных, трансплантологами, урологами, занимающимися лечением рака полового члена и специалистами по лечению ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи.

Если в отношении больных ПРАК разработано эффективное лечение, обоснованное результатами крупных рандомизированных исследований, то ситуация с АИН не столь однозначна. Высокая частота рецидивов после любых известных видов воздействия и возможность спонтанной регрессии изменений слизистой служат причиной того, что простое наблюдение до сих пор рассматривается как одна из оправданных врачебных тактик по крайней мере в отношении АИН 1–2. Учитывая отсутствие доказательной базы, рекомендовать

к широкому применению возможно только методики, связанные с минимальным риском осложнений – использование мазей или различные виды аблации. Также лечение, вероятно, должно различаться для пациентов с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции, однако для этого пока не накоплено достаточно данных.

АИН и ПРАК относятся к заболеваниям, развитие которых можно потенциально предотвратить. ВПЧ-ассоциированные формы рака преимущественно развиваются у женщин, но распространение вируса в популяции происходит с участием мужчин, и у них

также может развиваться целый ряд заболеваний данной группы. Широкое внедрение вакцинации от ВПЧ может привести к одной из крупнейших побед в истории онкологии. Но каждый шаг этого процесса должен быть тщательно продуман. Данные первых исследований говорят о значительном разнообразии типов вируса в российской популяции. Поэтому в нашей стране требуется проведение новых работ, посвящённых изучению типов ВПЧ у пациентов с ассоциированными заболеваниями, а наибольшие шансы на успех будут иметь вакцины с высокими показателями валентности.

## Литература/References

- Ciuffo, G., Innesto positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol*, 1907. 48 (1): 12–17.
- Ellermann, V., Bang O., Experimentelle Leukämie bei Hühnern. II. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*, 1909. 63 (1): 231–272.
- Rous, P., Beard J. The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas (Shope). *Journal of Experimental Medicine*. 1935; 62 (4): 523–548.
- Trentin, J.J., Yabe Y., G. Taylor. The Quest for Human Cancer Viruses: A new approach to an old problem reveals cancer induction in hamsters by human adenovirus. *Science*, 1962; 137 (3533): 835–841.
- Epstein, M., et al. Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Journal of experimental medicine*, 1965; 121 (5): 761–770.
- Zur Hausen, H., et al. Human Papilloma Viruses and Cancer1, in *Comparative Leukemia Research 1975*. Karger Publishers, 1976: 569–571.
- Zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature reviews cancer*. 2002; 2 (5): 342.
- Scheurlen, W. et al. Rearranged HPV 16 molecules in an anal and in a laryngeal carcinoma. *International journal of cancer*. 1986; 38 (5): 671–676.
- Hill, S., Coghill S. Human papillomavirus in squamous carcinoma of anus. *The Lancet*. 1986; 328 (8519): 1333.
- Brandsma, J.L. et al. Presence of human papillomavirus type 16 related sequences in verrucous carcinoma of the larynx. *Cancer research*. 1986; 46 (4 Part 2): 2185–2188.
- Shamanin, V., et al. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. *Cancer research*. 1994; 54 (17): 4610–4613.
- Watson, A.J., et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ Journal of surgery*. 2006; 76 (8): 715–717.
- Holly, E.A., et al. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93 (11): 843–9.
- Burgos, J., et al. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS*. 2015; 29 (6): 695–702.
- Tong, W.W., et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS*. 2013; 27 (14): 2233–43.
- Weis, S.E., et al. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54 (4): 433–41.
- Grulich, A.E., et al. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health*. 2012; 9 (6): 504–8.
- Islami, F., et al. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017; 46 (3): 924–938.
- Daling, J.R., et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987; 317 (16): 973–7.
- Qualters, J.R., et al. Breast and cervical cancer surveillance, United States, 1973–1987. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1992; 41 (2): 1–7.
- Madeleine, M.M., et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2013; 13 (12): 3202–9.
- Chin-Hong, P.V., Palefsky J. M. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002; 35 (9): 1127–34.
- Machalek, D.A., 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; 13 (5): 487–500.
- Jay, N., et al. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40 (8): 919–28.
- Lam, J.M., et al. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS*. 2011; 25 (5): 635–42.
- Salit, I.E., et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*; 2010. 24 (9): 1307–13.
- Medford, R.J., I.E. Salit. Anal cancer and intraepithelial neoplasia: epidemiology, screening and prevention of a sexually transmitted disease. *CMAJ*. 2015; 187 (2): 111–5.
- Scholefield, J., Harris, D., Radcliffe A. Guidelines for management of anal intraepithelial neoplasia. *Colorectal disease*. 2011; 13: 3–10.
- Steele, S.R., et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (7): 735–49.
- Giani, I., et al. The treatment of squamous anal carcinoma: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. *Tech Coloproctol*. 2013; 17 (2): 171–9.
- Alam, N.N., et al. Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). *Colorectal Dis*. 2016; 18 (2): 135–46.
- Cranston, R.D., et al. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sex Transm Dis*. 2014; 41 (7): 420–6.
- Singh, J.C., Kuohung V., Palefsky J.M. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 52 (4): 474–9.
- Richel, O. et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol*. 2010; 163 (6): 1301–7.
- Fox, P.A., et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS*. 2010; 24 (15): 2331–5.
- Chang, G.J., et al. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45 (4): 453–8.
- Burgos, J., et al. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med*. 2016; 17 (7): 524–31.
- Long, K.C., et al. Screening, Surveillance, and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016; 29 (1): 57–64.
- Glynn-Jones, R., et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2014; 25 (suppl I-3): iii10-iii20.
- [www.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines\\_adults/ploskokletochnyi\\_rak\\_analnogo\\_kanala,%20analnogo\\_kraya.pdf](http://www.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/ploskokletochnyi_rak_analnogo_kanala,%20analnogo_kraya.pdf).
- Hariri, S., et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003–2006. *Journal of Infectious Diseases*. 2011; 204 (4): 566–573.
- Hillman, R.J., et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes in an Australian sample of anal cancers. *Int J Cancer*. 2014; 135 (4): 996–1001.

## Об авторах

- **Сергей Сергеевич Гордеев** – к. м. н., врач-онколог хирургического отделения № 3 (проктологическое) НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина Минздрава России. ответственный секретарь Российского общества специалистов по колоректальному раку. [ss.netoncology@gmail.com](mailto:ss.netoncology@gmail.com), +7-910-450-12-13.

## About the Authors

- **Sergey S. Gordeev** – Cand. Sci. (Med.), oncologist, surgical department № 3 (proctological) of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology, Moscow. [ss.netoncology@gmail.com](mailto:ss.netoncology@gmail.com), +7-910-450-12-13.