



Крутилина Н.И.¹, Костецкая Т.В.¹✉, Пархоменко Л.Б.¹, Чиж Д.В.², Жерносек И.В.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Актуальность проблемы анального рака в современных условиях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Крутилина Н.И. – разработка концепции научной работы, научное редактирование; Костецкая Т.В. – анализ публикаций по теме, написание текста статьи, научное редактирование; Пархоменко Л.Б. – разработка научной концепции материала; Чиж Д.В. – статистическая обработка данных; Жерносек И.В. – статистическая обработка данных.

Подана: 08.06.2022

Принята: 21.08.2022

Контакты: a.yuschenya@mail.ru

Резюме

Заболеваемость раком анального канала настолько стабильно растет, что, как отмечается в специальной литературе, за последние 20 лет практически удвоилась. Почти все случаи заболевания сочетаются с персистирующей инфекцией – вирусом папилломы человека и вирусом иммунодефицита. Раку анального канала часто сопутствуют аногенитальный рак, остроконечные кондиломы, интраэпителиальная гиперплазия шейки матки и рак шейки матки. До сих пор лечение пациентов с диагнозом рака анального канала носит разнородный характер и отличается ограниченным клиническим опытом.

Ключевые слова: рак анального канала, эпидемиологические аспекты заболеваемости, химиолучевая терапия, опухолевый ответ, выживаемость

Krutilina N.¹, Kostetskaya T.¹✉, Parchomenko L.¹, Chizh D.², Zhirnosek I.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Belarus

Actual Problem of Anal Cancer at Contemporary Issue

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Krutilina N. – development of the concept of scientific work, scientific editing of the article; Kostetskaya T. – reviewing of publications of the article theme, article writing, scientific editing of the article; Parchomenko L. – development of the concept of scientific work; Chizh D. – statistical analysis; Zhirnosek I. – statistical analysis.

Submitted: 08.06.2022

Accepted: 21.08.2022

Contacts: a.yuschenya@mail.ru

Abstract

The number of anal cancer diagnoses has been rising steadily, so that the incidence has doubled in the past 20 years. Almost all anal cancer are induced by persistent infection



with human papillomaviruses and/or immunodeficiency. Anal cancer is associated with a history of HPV-related anogenital disease, including anogenital warts, as well as gynecological intraepithelial neoplasias and cancer. Hitherto the care of patients with anal cancer has been heterogeneous and little experience exists with the primary management of anal cancer.

Keywords: anal carcinoma, epidemiological aspects of anal cancer, chemoradiotherapy, tumor response, survival

В структуре онкологической заболеваемости населения рак анального канала до недавнего времени считался редко встречаемой опухолью, поражающей в среднем 1–2 человек на 100 000, что составляет не более 2–6% от всех видов рака толстой кишки или 1,5–2% от всех гастроинтестинальных опухолей. По разным данным в Европе и по данным ограниченной статистики в России, соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет от 1:2 до 1:7. В последние десятилетия отмечается значительное возрастание заболеваемости анальным раком, что связывают с распространением среди населения ВИЧ-инфекции, а также инфицированности вирусом папилломы человека разных типов. Факторы, повышающие риск папилломавирусной инфекции и/или модулирующие ответ организма на персистирование этой инфекции, по-видимому, влияют на эпидемиологию рака анального канала. Частота диагностики анального рака значительно увеличивается: показатели заболеваемости за последние 20 лет практически удвоились. До появления вируса иммунодефицита стандартизованный показатель заболеваемости анальным раком находился на уровне 0,7 нового случая на 100 000 в общей популяции населения с преобладанием в женской возрастной группе 50–60 лет и 25–37 новых случаев на 100 000 среди мужчин-гомосексуалистов. С момента широкого распространения ВИЧ-инфицирования населения риск заболеваемости анальным раком приобретает «эпидемический» характер. Для молодых ВИЧ-инфицированных мужчин увеличенный риск заболеваемости анальным раком составляет 84,1 у мужчин-гомосексуалистов и 37,7 – у гетеросексуалов. Распространенность инфицирования вирусом папилломы человека 16-го типа (ВПЧ) и другими типами ВПЧ признают в качестве инициаторов рака тела матки и рака слизистой оболочки ротовой полости. Этот факт предполагается причиной наиболее частого поражения женщин анальным раком. Женщины болеют в 3–7 раз чаще мужчин, причем возможно первичное синхронное существование как рака шейки матки и анального рака, так и рака наружных половых органов. В специальной литературе сообщалось, что в 2006 г. в США ожидаемое число новых случаев анального рака равнялось цифре 4 660, из них для мужчин – 1 910, для женщин – 2 750 случаев. В 2005 г. в США предполагалось ожидаемое число летальных исходов от анального рака в количестве 620 случаев [1]. Отмечена высокая частота анального рака у пациентов, перенесших трансплантацию какого-либо органа на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Оценка новых случаев заболевания и смертей от рака анального канала и аноректального рака в США в 2022 г. предполагает 9 440 новых случаев и 1 610 смертельных исходов [2].

В связи с низким уровнем заболеваемости на протяжении многих предшествующих лет онкологическая статистика в Беларуси учитывала эту локализацию в еди-

ном целом вместе с диагнозом рака прямой кишки. Однако с момента своего создания Белорусский канцер-регистр фиксирует персонифицированную информацию на каждого пациента с диагнозом анального рака, сведениями о лечении и его результатах, а также с фиксацией рецидивов, метастазов и причин смерти. Согласно данным Белорусского канцер-регистра как источника объективной и сопоставимой информации, в таблицах, представленных ниже, приведено распределение вновь выявленных случаев заболевания анальным раком населения Беларуси за период с 2012 по 2021 г.

Как следует из приводимого в таблицах количества абсолютных случаев заболеваемости, за последние 10 лет в республике зарегистрировано 936 случаев заболевания анальным раком. При рассмотрении по годам абсолютного числа новых случаев заболевания отмечается почти двукратное увеличение заболеваемости анальным раком: в 2012 г. было выявлено 63 случая, а в 2021 г. – 119 (табл. 1). Среди вновь выявленных случаев анального рака преобладающей когортой пациентов являются больные со II–III стадиями опухолевого процесса (726 человек), что составляет 77,5% (табл. 1).

Среди вновь заболевших за период с 2012 по 2021 г. доминирующее большинство составляют женщины (712 случаев) по сравнению с мужчинами (224 случая) (табл. 2). Другой эпидемиологической особенностью является четырехкратное превышение заболеваемости анальным раком городского населения (754 случая) над сельским (182 случая), при этом четко прослеживается более высокий рост уровня заболеваемости женского населения, как городского, так и сельского, по сравнению с мужским (табл. 2).

Стандартизованный показатель заболеваемости раком анального канала для женщин в 2012 г. составил 0,9 на 100 000 населения, для мужчин – 0,4 на 100 000. В 2020 г. стандартизованный показатель составляет для женщин уже 1,9 на 100 000 населения, а для мужчин – 0,5 на 100 000 (табл. 3).

Таблица 1
Распределение случаев заболевания анальным раком в Республике Беларусь по годам и стадиям опухолевого процесса
Table 1

Anal cancer incidence in accordance with stages in the years 2012 to 2021 in Belarus

Год	Абсолютное число вновь выявленных случаев заболевания	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
2012	63	5	42	13	3
2013	64	4	38	14	8
2014	81	13	36	20	12
2015	80	12	35	23	10
2016	78	7	45	16	10
2017	104	11	53	26	14
2018	115	10	52	39	14
2019	116	11	51	38	16
2020	116	8	51	46	11
2021	119	8	41	47	23
Всего	936 (100%)	89 (9,6%)	444 (47,4%)	282 (30,1%)	121 (12,9%)

**Таблица 2****Распределение случаев заболевания анальным раком среди городского и сельского населения Республики Беларусь в соответствии с полом****Table 2****Anal cancer distribution among the male and female population among the urban and rural population in the years 2012 to 2021 in Belarus**

Год	Городское население			Сельское население			Все население		
	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола
2012	12	38	50	6	7	13	18	45	63
2013	14	36	50	4	10	14	18	46	64
2014	21	50	71	4	6	10	25	56	81
2015	19	47	66	8	6	14	27	53	80
2016	16	44	60	6	12	18	22	56	78
2017	22	69	91	3	10	13	25	79	104
2018	14	71	85	5	25	30	19	96	115
2019	11	83	94	6	16	22	17	99	116
2020	17	79	96	5	15	20	22	94	116
2021	23	68	91	8	20	28	31	88	119
Всего	169	585	754	55	127	182	224	712	936

Таблица 3**Стандартизованные показатели заболеваемости анальным раком в Республике Беларусь на 100 000 населения****Table 3****Trends in standardized anal cancer incidence rates in Belarus (World standard), 2012–2020**

Год	Городское население			Сельское население			Все население		
	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола	Муж.	Жен.	Оба пола
2012	0,4	1,0	0,7	0,6	0,6	0,6	0,4	0,9	0,7
2013	0,4	0,9	0,7	0,4	0,8	0,6	0,4	0,9	0,7
2014	0,6	1,3	1,0	0,4	0,5	0,4	0,6	1,1	0,9
2015	0,6	1,2	0,9	0,8	0,5	0,6	0,6	1,0	0,8
2016	0,5	1,1	0,8	0,6	1,0	0,8	0,5	1,1	0,8
2017	0,7	1,8	1,2	0,3	0,9	0,6	0,6	1,6	1,1
2018	0,4	1,8	1,2	0,5	2,2	1,4	0,4	1,9	1,2
2019	0,3	2,1	1,3	0,6	1,4	1,0	0,4	2,0	1,2
2020	0,5	2,0	1,3	0,5	1,4	1,0	0,5	1,9	1,2

Важное значение профилактических осмотров для своевременного выявления случаев заболевания анальным раком по сравнению с возможностью самостоятельного обнаружения данной патологии подтверждается преобладанием диагностики заболевания на I–II стадиях, что составляет по данным канцер-регистра 56,9%. Самостоятельное выявление опухоли анального отдела зарегистрировано всего в 35,9% случаев. По сравнению с возможностью самостоятельного выявления эффективность профилактического осмотра населения Беларуси в целях ранней диагностики анального рака составила 63,6% (табл. 4).

Таблица 4

Сведения по диагностике анального рака в Республике Беларусь в зависимости от способа выявления первичной опухоли

Table 4

Stage anal cancer detection rates at self-presentation and preventive examinations in Belarus, 2012–2020

Год	Абсолютное число новых случаев	Выявлено на I и II стадии		Выявлено во время профосмотров		Выявлено самостоятельно	
		Число	%	Число	%	Число	%
2012	63	47	74,6	40	63,5	23	36,5
2013	64	42	65,6	32	50,0	32	50,0
2014	81	49	60,5	51	63,0	30	37,0
2015	80	47	58,8	56	67,5	24	30,0
2016	78	52	66,7	63	80,8	15	19,2
2017	104	64	61,5	72	69,2	32	30,8
2018	115	62	53,9	78	67,8	37	32,2
2019	116	62	53,4	74	62,1	42	36,2
2020	116	59	50,9	71	60,3	45	38,8
2021	119	49	41,2	63	52,9	56	41,7
Всего	936	533	56,9	600	64,1	336	35,9

Расчет показателей заболеваемости анальным раком на 100 000 населения дает общую оценку распространения случаев заболевания на определенной территории в течение года. Рассмотрение значений ежегодных показателей демонстрирует, кроме превалирования заболеваемости анальным раком женского городского и сельского населения Республики Беларусь, также ежегодное стабильное нарастание заболеваемости населения республики к настоящему времени.

Злокачественные опухоли анального канала в большинстве своем представлены плоскоклеточным раком. Аденокарцинома встречается в 10–15% случаев, частота других опухолей – не более 3–5%. В настоящее время определение гистологического типа опухоли анального канала имеет ключевое значение для выбора оптимальной тактики лечения. Аденокарциному анального канала принято лечить по тем же принципам, что и аденокарциному нижеампулярного отдела прямой кишки. Дистальная часть анального канала выстлана плоским эпителием, и опухоли, возникающие на этом участке, могут иметь признаки ороговения. Опухоли переходной зоны часто относят к неороговевающим, и их рассматривают как базальноклеточные или клоакогенные в качестве варианта недифференцированного плоскоклеточного рака. Границей между плоским эпителием анального канала и плоским эпителием прямой кишки является зубчатая линия. Более чем у трети пациентов опухоль располагается выше зубчатой линии и потому недоступна для визуального осмотра. Клиническое течение рака анального канала намного агрессивнее любого другого рака толстой кишки. Высокая степень агрессивности, наряду с местным распространением, обусловлена выраженной тенденцией к скорому лимфогенному метастазированию. Эндолимфатическое метастазирование превалирует в сторону паховых лимфатических узлов, реже в лимфатические узлы по ходу верхней прямокишечной артерии и в подчревные лимфатические коллекторы. Даже на начальных стадиях при локализации опухоли на уровне слизистого



и подслизистого слоев регионарные и отдаленные метастазы выявляются в 15–20% случаев. Многогранность клинической картины анального рака выражается в быстром нарастании локальных симптомов, связанных с местным распространением опухоли и развитием общих расстройств, обусловленных лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Выбор лечебной тактики у пациентов с диагнозом анального рака зависит от стадии заболевания. Степень распространения опухоли является ключевым моментом для выбора метода лечебного воздействия. Маленькие опухоли перианальной кожи или анального края (T in situ N0 M0, T1 N0 M0), не вовлекающие анальный сфинктер, могут быть адекватно излечены локальной резекцией с благоприятным отдаленным результатом: 5-летняя выживаемость более 90%. Поэтому в таких случаях в первую очередь рассматриваются возможности реализации органосохраняющего хирургического лечения.

До 80-х гг. XX в. первичная радикальная операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки была единственным методом хирургического лечения. Обширная калечащая операция с удалением ануса и части прямой кишки, требующая вывода колостомы на переднюю брюшную стенку с последующим постоянным ношением калоприемника, демонстрирует неутешительные результаты. Послеоперационная летальность после таких операций составляет от 8 до 17%, а частота рецидива опухоли достигает 25–40%. Менее половины больных переживают 5-летний рубеж (5-летняя выживаемость колеблется в рамках от 33 до 65%), а при вовлечении в опухолевый процесс паховых лимфоузлов 5-летний рубеж преодолевают только 15% пациентов. В настоящее время данный объем оперативного лечения применяется лишь при неполной регрессии опухоли [4]. Инвалидизирующий характер оперативного вмешательства и невысокие показатели 5-летней выживаемости, по данным разных авторов, привели к разработке другой стратегии лечения анального рака. Современная стратегия состоит в применении химиолучевой терапии в качестве высокоэффективного и сфинктеросохраняющего комбинированного лечения первой линии. Плоскоклеточный рак анального канала имеет высокую радиочувствительность, что предполагает использование лучевой терапии в качестве основного компонента комбинированного лечения. Исследованиями отечественных онкологов наряду с зарубежными показана возможность достижения локального контроля опухоли с помощью ионизирующего излучения и при этом сохранения функции сфинктерного аппарата прямой кишки у большинства больных [5, 6]. Переломный момент в лечении рака анального канала принадлежит доктору Nigro, который в 1973 г. предложил комбинацию дистанционной низкодозной лучевой терапии (30 Гр) в сочетании с химиотерапией (5-фторурацил + митомицин) в предоперационном периоде [7]. В течение последующих десятилетий разрабатывались и применялись различные варианты комбинированной химиолучевой терапии. Исследователям удалось завершить несколько рандомизированных исследований III фазы, показавших превосходство химиолучевого лечения по сравнению с только лучевой терапией [8, 12]. В других исследованиях с меньшим числом включенных пациентов было показано, что равноценной заменой введению 5-фторурацила может быть использование капецитабина [9].

В период с 1996 по 1997 г. были опубликованы результаты 3 рандомизированных исследований: UKCCCR ACT I (1987–1994), EORTC 22861 (1987–1994), RTOG [22–24].

Клиническое исследование ACT I, проведенное в Англии, продемонстрировало превосходство сочетания химиотерапии 5ФУ + митомин (MMC) и лучевой терапии. Согласно результатам исследования UKCCCR ACT I (1987–1994), при проведении только лучевой терапии или лучевой терапии в сочетании с 5-фторурацилом и митоминим С местный рецидив в течение 3 лет составил 61% при 1 лучевой терапии, но 39% при химиолучевом лечении ($p=0,0001$); общая 5-летняя выживаемость 51 и 52% соответственно [10–12].

В исследовании Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC22861 (1987–1994) пациентам также проведено либо 1 лучевое лечение, либо лучевое лечение + 5-фторурацил + митомин С. Установлено, что у пациентов, получивших химиолучевое лечение, 5-летняя выживаемость, свободная от колостомии, составила 75%, тогда как при проведении 1 лучевой терапии она равнялась 48%. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости соответственно составили 60 против 48% ($p=0,5$) [13]. В последующих исследованиях установлено, что капецитабин может заменить 5ФУ в комбинации с MMC и лучевой терапией [14, 15].

По данным исследования III фазы RTOG, после проведения только монотерапии 5-фторурацилом и комбинации 5-фторурацила с митоминим С и одновременным проведением лучевой терапии (СОД 48 Гр) 3 года без колостомии пережили 61 и 74% пациентов соответственно ($p=0,014$); общая 4-летняя выживаемость составила 70 и 77%. Лекарственная токсичность IV и V степени наблюдалась у 11 пациентов (7,5%) при монокимиотерапии 5ФУ и у 26 пациентов (17,8%) при химиолучевом лечении (5ФУ + митомин С) ($p=0,001$). У больных с недостаточным противоопухолевым эффектом без перерыва в лечении проводилось дополнительное лучевое воздействие на ложе опухоли (СОД 9 Гр). Это исследование подтвердило превосходство комбинации митомина С и 5-фторурацила [16].

Наряду с высокой эффективностью химиолучевого лечения в качестве предпочтительного лечебного подхода для неметастатического анального рака в исследованиях ACT I и EORTC обозначилась существенная гематологическая, почечная и легочная токсичность митомина С, что побудило дополнительные исследования в поиске альтернативных режимов. Два крупных исследования, проведенные U.S. Intergroup (RTOG 9811), изучали возможность замены митомина С на цисплатин, и в результате пришли к различным выводам. В проспективном рандомизированном исследовании ACT II рандомизации на 2 плеча по 2 группы подверглись 940 пациентов: MMC против цисплатина в виде индукционной химиолучевой терапии и далее в виде поддерживающей химиотерапии 5ФУ и цисплатин на 11-й и 14-й неделе против отсутствия поддерживающей терапии [17]. При медиане наблюдения 5,1 года полная ремиссия в группе с MMC равнялась 90,5 против 89,6% в группе цисплатина. Безрецидивная 3-летняя выживаемость соответственно 73% для группы с MMC и 72% для группы цисплатина. Добавление курсов поддерживающей химиотерапии не оказало заметного влияния на результаты лечения: 3-летняя безрецидивная выживаемость при проведении поддерживающей терапии – 73% и без нее – 74%. Результаты этого исследования дают возможность предположить, что MMC вполне возможно заменить на цисплатин в стратегии химиолучевого лечения анального рака.

В клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии указывается, что для химиолучевого лечения анального рака T3–4 N0–2 M0 определен оптимальный режим химиотерапии на фоне лучевой терапии на основании



данных исторических исследований III фазы АСТ II и RTOG98-11. Однако, несмотря на это, в целях снижения побочных эффектов лечения и улучшения результатов продолжают исследования по поиску новых вариантов лекарственного компонента химиолучевого лечения анального рака стадий T3–4 N0–2 M0.

Накопление клинических исследований по лечению анального рака за последние 4 десятилетия наряду с улучшением непосредственных и отдаленных результатов показало, что примерно у трети пациентов наблюдается дальнейшее прогрессирование опухолевой болезни. В специальной литературе упоминаются 2 клинических исследования, посвященных усилению компонента полихимиотерапии с расчетом на улучшение локального воздействия на опухоль. В одном из сообщений представлены результаты II фазы пилотного исследования по применению 3-компонентной полихимиотерапии (5ФУ + митомицин С + цисплатин) в комбинации с облучением области таза [18].

Во втором сообщении целью исследования явилась оценка эффективности лучевой терапии с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) с 3-компонентной химиотерапией паклитаксолом, капецитабином и митомицином С в лечении пациентов с диагнозом рака анального канала [19].

Это отечественное исследование единственное, где в качестве третьего цитостатика комбинированной схемы химиотерапии использовался паклитаксел. Полученные результаты, кроме отдельных случаев гематологической и кожной токсичности III–IV степени, продемонстрировали у 86,8% (т. е. у 33 из 38 пациентов) полный ответ на химиолучевое лечение при контрольном осмотре через 6 месяцев с момента окончания терапии. Похожие результаты были получены в группе с использованием митомицина С в исследовании АСТ II фазы (90,5%), но в отечественной работе преобладали пациенты с метастатическим поражением лимфатических узлов (78,9 против 31% в исследовании АСТ II) [19]. В отечественном исследовании брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки в связи с дальнейшим прогрессированием анального рака были выполнены у 3 пациентов. Авторы считают достижением тот факт, что, несмотря на значительную токсичность проведенного 3-компонентного химиолучевого лечения, 86,8% пациентов завершили курс лечения без вынужденных перерывов.

Итак, результаты клинических исследований позволили показать преимущество сочетания лучевого и лекарственного компонентов лечения анального рака, а также сделать вывод о предпочтительности химиолучевой терапии при лечении местнораспространенного рака анального канала. В настоящее время при опухолях более 2 см в диаметре, а также в случаях местнораспространенного эпидермоидного рака анального канала (T2–4 N0–3 M0) применяют химиолучевую терапию. Используют 2–4 курса химиотерапии комбинациями 5-фторурацила и митомицина С или 5-фторурацила и цисплатина в сочетании с лучевой терапией.

Несмотря на успехи последних лет, достигнутые в лечении анального рака, период без признаков прогрессирования болезни остается достаточно коротким, что обуславливает необходимость поиска новых подходов в терапии.

В клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии отражены оптимальные режимы химиотерапии на фоне лучевой терапии анального рака T3–4 N0–2 M0 на основании данных исторических исследований III фазы АСТ II и RTOG98-1. В целях снижения побочных эффектов и улучшения результатов

химиолучевого лечения продолжают исследования по поиску новых вариантов лекарственного и лучевого компонентов. Оптимальная доза лучевой терапии в различных клинических ситуациях анального рака пока еще не определена. Существуют недостаточные или неудовлетворительные доказательства либо данные по определению того, следует ли повышать дозу при T3–T4 или при наличии метастазов в лимфатических узлах либо потенциально снижать дозу при ранних стадиях, когда размеры опухоли менее 1 см. Также не ясно, будет ли целесообразно не включать компонент химиотерапии в программу лечения для пациентов с ранними стадиями опухоли или такая стратегия будет затрагивать оптимальную дозу лучевой терапии. Окончательная роль и значение новых технологий, таких как интенсивно-модулированное облучение, протонный пучок и брахитерапия, еще не определены. База данных Национального института рака США сообщает о том, что повышение объема облучения улучшает показатели общей выживаемости больных анальным раком [14].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наметившееся в последние десятилетия широкое распространение вирусоносительства штаммов вируса папилломы человека, а также вируса иммунодефицита на фоне различной хронической патологии органов малого таза повлияло на частоту возникновения рака анального канала. За последние 20 лет показатели заболеваемости во многих странах, в том числе и в Республике Беларусь, практически удвоились. По результатам ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости раком анального канала городского и сельского населения Республики Беларусь за период с 2012 по 2021 г. отмечено повышение случаев заболеваемости. Рост числа новых случаев анального рака на каждые 100 000 жителей происходит примерно с равной интенсивностью, но с выраженным превосходством для женской части населения. Кроме того, медленный прогресс в лечении плоскоклеточного рака анального канала, неоднозначные результаты проведенных клинических исследований и отсутствие единых стандартов являются причиной и поводом для дальнейшей разработки и совершенствования методов лечения данной онкологической патологии. Рассмотрение эпидемиологической ситуации имеет первостепенное значение для определения вида конкретной специализированной медицинской помощи, введения доступных мер профилактики и разработки новых стандартов эффективного лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boyiadzis M.M., Lebovitz P.F., Frame J.N., Fojo T. *Hematology-oncology therapy*. 2007. The McGraw Hill Companies, Inc.
2. *American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2022*. American Cancer Society. 2022. Accessed January 12, 2022.
3. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment ... Y. Long-term outcomes and toxicities of a large cohort of anal cancer patients treated with dose-painted IMRT per RTOG 0529. *Adv Radiat Oncol*. 2020.
4. Benson A.B. 3rd. Anal carcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2012;10:449–54.
5. Knysh V.I., Timofeev Yu.M. *Malignant Tumors of the Anal Canal*. Moscow: RONTs im. N.N. Blokhina. 1997. (in Russian)
6. Martenson J.A., Gunderson L.L. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer*. 1993;71:1736–40.
7. Nigro ND, Vaitkevichus VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1974;27:763–6.
8. Bartelinc H, Roelofsen F, Eschwege F. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15(5):2040–9.
9. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso N. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1726–33. doi: 10.1038/bjc.2014.467



10. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluoracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348(9034):1049–54.
11. Anal cancer trial working party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-FU and mitomycin. *Lancet*. 1996;348: 1049–54.
12. Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT1). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123–8.
13. Zilli T., Schick U., Ozsahin M., Gervas P, Roth A.D., Allas A.S. Node-negative T1-T2 anal cancer: Radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol*. 2012;102:62–7.
14. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB. Chemotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1726–33.
15. Goodman KA, Julie D, Cercek A. Capecitabine with Mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*. 2017;98(5):1087–1095.
16. M., John M., Pajak. F. Role of mitomycin in combination with fluoruracil and radiotherapy and on salvage chemoradiation in the definitive non-surgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of the phase III randomized intergroup study. *J. Clin. Oncol*. 1996;14(9):2527–39.
17. James RD, Glynne- Jones R, Meadows HM. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomize, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):516–24.
18. Sebag-Montefiore D., Meadows H. M., Cunningham D. Three cytotoxic drugs combined with pelvic radiation and as maintenance chemotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the anus (SCCA): longterm follow-up of a phase II pilot study using 5-fluorouracil, mitomycin C and cisplatin. The use of paclitaxel in chemoradiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: a pilot study. *Radiother Oncol*. 2012;104(2):155–60.
19. Gordeev S.S., Gorbunova V.A., Tkachev S.I., Glebovskaia V.V., Besova N.S., Suraeva Yu.E., Fedyanin M.Yu., Ivanov V.A., Anan'ev V.S., Malikhov A.G., Rasulov A.O. The use of paclitaxel in chemoradiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: A pilot study. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2016;6(4):18–23. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-4-18-23>. (in Russian)
20. Amini A, Jones BL, Ghosh D. Impact of facility volume on outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123(2):228–236.