

Особенности диагностики, клиники, лечения и прогноза плоскоклеточного и железистого рака шейки матки: обзор

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец

НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Контакты: Ольга Николаевна Чуруксаева ChuruksaevaON@sibnet.ru

Рассматриваются вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения плоскоклеточного и железистого рака шейки матки (РШМ). В сравнительном аспекте изложены факторы риска при гистологических разновидностях РШМ. Представлены современные методы лечения этой патологии. Приведены данные литературы относительно прогноза и отдаленных результатов лечения плоскоклеточного и аденогенного РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, аденокарцинома шейки матки, лечение

The diagnosis, clinical presentation, treatment, and prognosis of squamous or glandular cell carcinoma of the cervix uteri: a review

O.N. Churuksayeva, L.A. Kolomiyets

Research Institute of Oncology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

The epidemiology, diagnosis, and treatment of squamous or glandular cell carcinoma of the cervix uteri (CCU) are considered. The risk factors for histologic types of CCU are comparatively described. Current treatment options for this pathology are presented. The data available in the literature on the prognosis and late results of treatment of squamous or adenogenic CCU are given.

Key words: carcinoma of the cervix uteri, adenocarcinoma of the cervix uteri, treatment

Эпидемиология

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире выявляют 470 000 случаев РШМ, что составляет 14,2 % всех злокачественных опухолей у женщин. В 2006 г. в России зарегистрировано 13 268 пациенток с этим заболеванием, что составило 31 % злокачественных новообразований женских половых органов. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ составляет 12 на 100 тыс. женщин, что соответствует 5-му ранговому месту в структуре онкологических заболеваний, а в возрасте 15–39 лет РШМ занимает 1-е место по частоте встречаемости (19,2 %) [1, 2]. Прирост заболеваемости РШМ среди женщин в возрасте до 29 лет в период с 1993 г. по 2002 г. — 150 % [3]. В структуре смертности РШМ составляет 4,6 % [4]. Среди пациенток моложе 30 лет РШМ как причина смерти регистрируется в 8,4 % случаев, в возрастной группе 30–39 лет — в 21,1 %, у женщин в возрасте 40–49 лет РШМ находится на 2-м месте после рака молочной железы и составляет 11,2 % [5].

В 80 % случаев диагностируется плоскоклеточный РШМ (ПРШМ), на долю аденогенных карцином РШМ (АКШМ) приходится 8–10 % наблюдений. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты АКШМ до 12 и даже 20 %, особенно в группе пациенток репродуктивного возраста [6–9]. Рост заболеваемости

аденокарциномой шейки матки, вероятно, связан с увеличением продолжительности жизни и общей тенденцией нарастания частоты и выраженности эндокринных и обменных нарушений в популяции [10].

Пик заболеваемости АКШМ приходится на 45–50 лет, тогда как ПРШМ имеет растянутый промежуток между 35-ю и 60-ю годами [6, 11]. А. Ricciardi et al. [12] указывают на увеличение заболеваемости ПРШМ в период с 25-летнего до 45-летнего возраста, после чего наблюдается плато показателя заболеваемости. До 30 % случаев аденокарцином диагностируются у пациенток в возрасте до 35 лет [13].

АКШМ представляет особый гистологический вариант, имеющий свои особенности патогенеза, диагностики и лечения. У большинства больных РШМ формируется из многослойного плоского эпителия на влажной части шейки матки, АКШМ развивается из резервных клеток, находящихся под цилиндрическим эпителием, выстилающим цервикальный канал и ложные железы шейки матки. Морфологическое строение опухоли обуславливает особенности ее прогрессии, характер метастазирования, чувствительность к химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии.

Факторы риска

Факторами риска при АКШМ являются позднее менархе (в возрасте 14 лет и старше) и поздняя менопауза (после 50 лет), полипы шейки матки и церви-

кального канала, гиперпластические процессы эндометрия, обменные нарушения, первичное бесплодие, отягощенная наследственность по раку органов репродуктивной системы, а также рак репродуктивных органов в анамнезе. У 33 % больных с АКШМ наблюдается первичное бесплодие. К факторам риска развития АКШМ относят длительный прием оральных контрацептивов — более 10–12 лет [14].

Факторами риска развития РШМ служат высокий promiscuitet (раннее начало половой жизни и частая смена половых партнеров) и предраковые (цервикальные интраэпителиальные дисплазии) заболевания шейки матки. Доказано, что злокачественные поражения шейки матки редко возникают на неизменном эпителии [15, 16]. Доля фоновых и предопухолевых изменений у больных РШМ достигает 80–90 %, в то время как при АКШМ фоновые и предраковые изменения шейки матки отмечаются в анамнезе у 26,7 % пациенток [17].

АРШМ чаще развивается у женщин старше 50 лет, что, по-видимому, связано с более длительной гиперэстрогенией с выраженными нарушениями углеводно-жирового обмена и овариально-менструальной функции. Ожирение II–IV степени отмечается более чем у 50 % больных [18, 19].

Папилломавирусная инфекция (HPV)

Основной причиной развития РШМ является HPV-инфекция онкотропных типов, что обуславливает повышение заболеваемости РШМ в молодом возрасте [20, 21].

Доказано, что почти в 100 % случаев цервикальный рак вызывается онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) [22, 23]. В 75 % наблюдений инвазивного рака определяются 16-й и 18-й типы HPV-инфекции [12, 24–26]. В 80–85 % случаев РШМ выявляется 16-й, а в 15–20 % — 18-й тип HPV-инфекции. У пациенток с АКШМ HPV 18-го типа обнаруживают в 50 % наблюдений, тогда как при РШМ — в 15 % [9]. Данные литературы относительно прогностического значения типа HPV противоречивы. Одни считают, что опухоли с HPV 18-го типа более агрессивны, для них характерны высокая частота развития рецидивов, метастазов, короткая выживаемость [27]. Другие авторы не рассматривают HPV-инфекцию как прогностический фактор РШМ [28]. Тем не менее в исследованиях были выявлены отличительные особенности HPV 18-го типа: высокая частота интеграции в геном, повышенное фосфорилирование E7, низкая частота апоптоза, что приводит к развитию опухолей с более агрессивными свойствами [29, 30]. РШМ, обусловленный ВПЧ 18-го типа и выявленный даже на ранних стадиях, имеет более неблагоприятный прогноз, чем при РШМ, вызванном другими типами ВПЧ [27]. В литературе имеются данные о том, что основными доминантными HPV-

генотипами, ассоциированными с РШМ, являются HPV 16, 18, 45, 31, 33-го, а с АКШМ — 16, 18, 45-го типов HPV. Комбинированная атрибутивная фракция генотипов HPV 16, 18, 45, 31 и 33-го типов составляет 83,2 % в возникновении РШМ и 95,3 % — в развитии цервикальной аденокарциномы [31].

Клиническая картина

Клиническая картина РШМ на ранних стадиях не имеет патогномоничных симптомов. Появление обильных белей, ациклических кровянистых выделений свидетельствует о далеко зашедшем процессе. При РШМ наиболее характерными жалобами являются контактные кровянистые выделения, жидкие или водянистые бели, болевой синдром.

В клинической картине АКШМ преобладают патологические выделения из влагалища в виде менорагии или менометроррагии, что чаще всего расценивается как нарушение менструального цикла. Длительность клинических проявлений у 55 % больных до установления диагноза превышает 5 мес [32]. Основными клиническими симптомами АКШМ в 88,5 % случаев являются кровянистые выделения, наиболее часто встречающиеся при поражении верхней трети цервикального канала, в 62,2 % — бели, характерные для поражения нижней трети цервикального канала, и в 35,9 % имеет место болевой синдром. Сочетание перечисленных симптомов наблюдается в 40,8 % случаев [17]. Кровотечения могут возникать вследствие механической травмы (спринцевание, гинекологический осмотр, твердый стул, половой акт). Бели нередко имеют характер водянистых, слизисто-гнойных, сукровичных. Появление боли указывает на повреждение нервных стволов и нервных сплетений таза [10].

В клинической картине РШМ выделяют экзофитные, эндофитные и смешанные формы роста. При АКШМ эндофитный рост опухоли встречается в 74,3 % случаев, экзофитный — в 25,7 %. При эндофитной форме роста АКШМ может достигать больших размеров и клинически никак не проявляться [33].

При осмотре в зеркалах плоскоклеточная карцинома определяется в виде изъязвления, папиллярных разрастаний, контактно кровоточащих либо в виде грибовидного инфильтрата, возвышающегося над цервикальным каналом. У молодых пациенток аденогенная опухоль выглядит как полиповидное образование дольчатого вида или покрытое сосочковыми разрастаниями серовато-розового или красного цвета, мелко кровоточащее. Для пожилых пациенток характерны гипертрофия шейки матки, папиллярные разрастания, изъязвление влагалищной части шейки матки или кратерообразное разрушение шейки матки. Основной опухолевый очаг аденокарциномы у 17,6 % больных регистрируется на влагалищной части шейки матки, у 80 % — в канале шейки матки, у 2,4 % — на шейке

и в канале. При поражении канала шейки матки процесс чаще возникает в его среднем и верхнем отделах [34]. Клиническими проявлениями АКШМ служат увеличение размеров шейки матки (гипертрофия, «бочкообразный» вид), хрящевидная ее консистенция, хрупкость и кровоточивость ткани эндоцервикса, увеличение надвлагалищной порции шейки матки, ее уплотнение [10, 32].

Диагностика

Шейка матки доступна для визуальных и инвазивных методов диагностики, что способствует обнаружению РШМ на ранних стадиях заболевания. Принципам профилактической направленности отвечает двухэтапная методика обследования пациенток. Первоначально проводят скрининговое исследование, включающее общее обследование, осмотр шейки матки с помощью зеркал, цитологическое исследование, простую кольпоскопию, исследование на бактериальную флору, бимануальное обследование. При изменениях, которые могут свидетельствовать о малигнизации, а также при результатах цитологического исследования, соответствующих дисплазии, приступают ко II этапу обследования, где также осуществляют осмотр шейки матки в зеркалах, простую и расширенную кольпоскопию, прицельное взятие цитологии, прицельную биопсию и выскабливание слизистой цервикального канала [35]. Окончательный диагноз устанавливают после гистологического исследования. Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики РШМ, сохраняется высокий удельный вес запущенных стадий заболевания [36]. Запущенность обусловлена отсутствием онкологической настороженности и скрытым течением заболевания. Диагностика АКШМ значительно сложнее, чем ПРШМ. Гинекологическое обследование, кольпоскопия и цитологическое исследование недостаточно надежны и точны в отношении выявления АКШМ. В 70,8 % случаев поражение возникает в цервикальном канале и на преинвазивной стадии протекает бессимптомно. Отсутствует характерная кольпоскопическая картина [10]. Вследствие этого именно железистые и железистоплоскоклеточные РШМ считаются наиболее сложными в плане диагностики [7]. Чувствительность цитологического исследования в скрининге АКШМ существенно ниже таковой при плоскоклеточной дисплазии и раке [14]. Трудности возникают при дифференциальной диагностике клеток аденокарциномы и цилиндрического эпителия [17]. При профилактических осмотрах АКШМ выявляется лишь в 20 % наблюдений [37]. Основным методом диагностики АКШМ — цервикогистероскопия с прицельной биопсией и выскабливанием цервикального канала. Распространенность опухоли устанавливается на основании комплексного обследования (ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов малого таза, брюшной полости, цервикогисте-

роскопия, цистоскопия, ректороманоскопия, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости — лапароскопия) [33].

РШМ — одно из немногих злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание характеризуется точно распознаваемой преклинической фазой, длительным периодом развития, существованием возможностей для дальнейшей верификации диагноза и выбора метода эффективного лечения.

Исследования показывают, что пап-мазки в 5—55 % случаев имеют ложноотрицательные заключения, особенно при преинвазивных поражениях шейки матки [38]. В связи с этим в целях повышения эффективности традиционного скрининга был предложен такой дополнительный метод исследования, как HPV-тестирование на онкогенные типы ВПЧ. Включение типоспецифического ДНК-теста на HPV в скрининг позволяет идентифицировать группу риска [27]. HPV-тестирование обладает высокой (80—100 %) чувствительностью для выявления поражений цервикального эпителия высокой степени злокачественности, но низкой специфичностью [15]. Прогностическая ценность HPV-тестирования возрастает после 35 лет, а вирусная нагрузка и персистенция ВПЧ высоких онкогенных генотипов являются предвестниками развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий [15]. Ввиду высокой стоимости HPV-теста в настоящее время его применяют не в качестве основного скринингового метода выявления РШМ, а для выделения больных с поражениями клеток плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance — ASCUS) и поражениями низкой степени тяжести (L-SIL), а также в динамическом мониторинге после лечения поражений высокой степени тяжести (H-SIL) [39].

Сроки проведения цервикального скрининга варьируют. Так, в Европе следуют рекомендациям Консультативного комитета по профилактике РШМ, в соответствии с которыми каждые 3—5 лет с 20—30 до 60 лет проводят пап-тест [40]. Тем не менее, несмотря на европейские рекомендации, порядок осуществления скрининга значительно различается в зависимости от страны [41]. Так, в Норвегии и Франции скрининг рекомендуется проводить 1 раз в 3 года, в Англии каждые 3 года обследуют женщин в возрасте 25—49 лет и каждые 5 лет — пациенток в возрасте 50—64 лет. В США Руководство Американского сообщества рака (ACS) для ранней диагностики цервикальной неоплазии или рака рекомендует проведение ежегодного пап-теста или жидкостной цитологии каждые 2 года. Начало скрининга — спустя 3 года после начала половой жизни, но не позднее 21-летнего возраста и до

достижения 70 лет [42]. В большинстве развивающихся стран скрининг развит слабо или отсутствует [43, 44].

Считается, что средний период прогрессии преинвазивного ПРШМ до I стадии составляет 5–8 лет, АКШМ *in situ* до железистого рака I стадии — 7,2 года, поэтому оптимальным и эффективным интервалом между скрининговыми обследованиями считается период 2–3 года [45].

Лечение

Тактика лечения при ПРШМ и АКШМ стандартна и зависит от распространенности процесса, возраста больных, наличия сопутствующих заболеваний. Предпочтение при лечении должно отдаваться комбинированному методу. С учетом роста заболеваемости РШМ в последние годы, особенно у молодых пациенток, как при ПРШМ, так и при АКШМ актуальным остается вопрос органосохраняющего лечения. В связи с этим оперативное лечение в объеме радикальной трахелэктомии позволило расширить показания к органосохраняющему лечению при Ib стадии. Суть данной операции заключается в полном удалении шейки матки с окологеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами (ЛУ). При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов. По данным НИИ онкологии им. П.А. Герцена, радикальная трахелэктомия выполнена 54 пациенткам, из них ПРШМ был верифицирован у 74,1 %, АКШМ — у 22,2 %, светлоклеточная АКШМ — у 3,7 % больных. В 53,7 % случаев была диагностирована Ia стадия, в 38,9 % — Ib1, на долю Ib2 и IIa стадий пришлось по 3,7 %. Сроки наблюдения составили от 1 до 49 (медиана — 20) мес. Рецидивы заболевания в сроки через 4 и 5 мес выявлены у 2 больных ПРШМ. У этих пациенток имело место сочетание таких неблагоприятных факторов, как низкодифференцированный вариант опухоли и инвазия в лимфо-васкулярное пространство. Таким образом, были сделаны следующие выводы:

— аденокарцинома не является редким гистотипом у больных репродуктивного возраста;

— АКШМ не должна рассматриваться в качестве противопоказания к проведению органосохраняющего лечения;

— выполнение радикальной трахелэктомии обеспечивает высокую онкологическую эффективность лечения АКШМ начальных стадий;

— убедительных данных о более неблагоприятном прогнозе АКШМ по сравнению с прогнозом ПРШМ при ранних стадиях заболевания не получено [46].

Анализ отдаленных результатов лечения инвазивных форм РШМ продемонстрировал, что АКШМ характеризуется повышенным риском метастатического поражения яичников по сравнению с таковым при

ПРШМ. При Ib–IIb стадиях частота поражения яичников при АКШМ составляет 5 % по сравнению с 0,8 % при ПРШМ [47–50]. По данным одного из проспективных исследований, метастатическое поражение яичников было обнаружено у 2 (0,4 %) из 485 больных ПРШМ и у 12 (8,2 %) из 146 — несквамозным РШМ, на основании чего было сделано заключение о том, что сохранение яичников должно проводиться преимущественно у пациенток с плоскоклеточным гистологическим типом опухоли [51].

У больных с АКШМ отмечается большая доля ранних и поздних послеоперационных осложнений, чем у пациенток с эпидермоидным РШМ, в связи с наличием у них большого числа экстрагенитальных заболеваний и более пожилого возраста, что требует тщательной предоперационной подготовки больных с АКШМ [10].

ЛТ как самостоятельный метод лечения используется у больных РШМ Ib–III стадий. Для улучшения отдаленных результатов лечения обычно применяют комбинированное лечение, включающее оперативный метод и ЛТ в разной последовательности. Предоперационное облучение может способствовать уменьшению рецидивов опухоли за счет повышения абсциссности хирургического вмешательства. Анализ результатов такого лечения показал, что 5-летняя выживаемость пациенток с АКШМ I стадии, получивших предоперационное облучение на I этапе, составила 81,1 %, а у больных, которым облучение проводили до и после операции, — 95 %. При использовании данного метода лечения у пациенток с ПРШМ II стадии и АКШМ II стадии показатели 5-летней выживаемости были 81,8 и 69,4 % соответственно. Доля органных и отдаленных метастазов опухоли у больных эпидермоидным РШМ II стадии составила 5,9 %, у пациенток с АКШМ — 16,3 % [10].

В то же время установлено, что результаты ЛТ зависят преимущественно не от гистологического строения опухоли, а от стадии заболевания. Так, если при I стадии 5-летняя выживаемость в группах АКШМ и ПРШМ практически не различалась (82 ± 8 и 84 ± 2 % соответственно), то при III стадии у пациенток с АКШМ она была достоверно ниже, чем у больных ПРШМ (9 ± 9 и 33 ± 2 % соответственно), за счет снижения числа случаев первичного клинического излечения и увеличения частоты развития менее благоприятных исходов ЛТ. В целом у пациенток с АКШМ преобладали рецидивы в зоне облучения и достаточно высокой была частота первичной неизлеченности, тогда как отдаленные метастазы наблюдались значительно реже в сравнении с таковыми при ПРШМ. Главным отличием АКШМ от ПРШМ являлось существенное повышение частоты поражения полости матки при РШМ железистого строения [52].

Кроме ЛТ, при местно-распространенном и метастатическом РШМ (как аденогенном, так и плоско-

Сравнительная характеристика ПРШМ и АКШМ

Показатель	ПРШМ	АКШМ
Частота встречаемости, %	80	20
Возраст	Репродуктивный	Перименопаузальный
Факторы риска	Высокий промискуитет, фоновые и предраковые заболевания шейки матки	Гиперпластические процессы, эндокринно-обменные нарушения
Роль HPV-инфекции	+++ HPV 16-го типа	+ HPV 18-го типа
Клинические проявления	Контактные кровомазания	Ациклические кровянистые выделения
Форма роста	Экзофитная	Эндофитная
Основной метод диагностики	Цитологическое исследование	Цервикогистероскопия
Местно-распространенные формы, %	60	75
Метастазирование лимфогенное, %	5,9	16,3
Поражение яичников, %	0,8	5
Рецидивы, %	35	66,7
5-летняя выживаемость, %: I стадия III стадия	84 ± 2 33 ± 2	82 ± 8 9 ± 9

клеточном) применяют ХТ с использованием препаратов платины, гемцитабина, таксанов, фторурацила, доксорубина. При ПРШМ предпочтение отдают гемцитабину, при АКШМ — препаратам таксанового ряда [53].

Прогноз и отдаленные результаты

АКШМ в связи с более частой запущенностью процесса к моменту его обнаружения и редким диагностированием на ранних стадиях имеет худший прогноз по сравнению с таковым при эпидермоидном РШМ [33, 54, 55]. Почти у 50 % пациенток с АКШМ выявлены II–IV стадии опухолевого процесса, а III–IV стадии — в 25 % случаев [11]. Большинство исследователей утверждают, что при АКШМ прогноз существенно хуже, чем при ПРШМ: показатели 5-летней безрецидивной выживаемости на 10–20 % ниже, чем при ПРШМ [56, 57]. По данным Е.Е. Вишневской и соавт. [34], 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 76,2 %, при II — 62,7 %, при III — 25,5 %. В то же время имеется ряд работ, в которых различий в уровнях выживаемости для ПРШМ и АКШМ не зарегистрировано [58, 59].

Основными неблагоприятными прогностическими факторами при АКШМ считаются стадия заболевания, тотальное поражение шейки матки, смешанная форма

анатомического роста, глубина инвазии в строуму шейки матки > 5 мм, наличие метастазов в регионарных ЛУ и некроза в опухоли [17].

Причиной получения неудовлетворительных результатов лечения являются особенности распространения опухоли к началу лечения, характеризующиеся высокой частотой поражения нижнего сегмента матки, яичников и значительной глубиной прорастания опухоли в мышцу цервикального канала и эндометрий. У 46 % пациенток с АКШМ в опухолевый процесс вовлекается тело матки, у 6 % — яичники, у 3,5 % — влагалище. Тело матки чаще поражается при возникновении опухоли в верхних отделах шейки. Частота лимфогенного метастазирования почти в 2 раза выше, чем таковая при плоскоклеточном раке, что указывает на большую агрессивность железистых форм рака по сравнению с плоскоклеточными. Метастазы в подвздошных ЛУ обнаруживаются в 16–34 % случаев [6, 17, 34].

Частота развития рецидивов при аденогенных формах рака составляет 66,7 %, при плоскоклеточных — 35 % [60]. У 39,2 % больных с I–II стадиями имеет место рецидив в области первичного очага и параметральной клетчатки. У 52,6 % пациенток выявляют локальные рецидивы [34]. По данным Ю.Ю. Андреевой и соавт. [11], из 55 больных с АКШМ в 50 случаях без поражения регионарных ЛУ наблюдались отдален-

ные метастазы в легкие, печень, сальник, плевру, позвоночник, яичники, надключичные ЛУ [11].

В таблице представлены характерные особенности АКШМ и ПРШМ.

Заключение

ПРШМ встречается в 4 раза чаще, характерен для репродуктивного возраста, в генезе большое значение имеет наличие фоновых и предопухолевых изменений слизистой шейки матки, в то время как АКШМ чаще возникает в перименопаузе, и факторами риска для развития этого варианта опухоли служит наличие гиперпластических процессов и эндокринно-обменных нарушений.

При ПРШМ преобладает 16-й, а при АКШМ — 18-й тип HPV. ПРШМ возможно диагностировать ци-

тологически, тогда как для АКШМ основным методом диагностики является цервикогистероскопия с обязательным выполнением прицельной биопсии и выскабливанием цервикального канала. Местно-распространенные формы одинаково часто встречаются как при ПРШМ, так и при АКШМ. При АКШМ в 3 раза чаще наблюдается лимфогенное метастазирование и в 5 раз чаще — поражение яичников. Отдаленные результаты лечения АКШМ и ПРШМ практически не различаются при ранних стадиях процесса, тогда как при местно-распространенных формах при ПРШМ выживает каждая 3-я больная, а при АКШМ — только каждая 10-я. Таким образом, систематизация знаний и выделенные особенности данных морфологических вариантов РШМ позволяют надеяться на улучшение результатов диагностики и лечения этой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;19(2 Прил 1):77.
2. Сухина О.М., Михановский О.А., Сухин В.С., Кругова И.М. Порівняльний аналіз ефективності різних схем комбінованого лікування хворих на рак шийки матки. Промен діагност промен тер 2006 (2):71–4.
3. Козаченко В.П. Вакцинопрофилактика рака шейки матки. Вместе против рака 2008;(3):23–5.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3 Прил 1):95.
5. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010.
6. Бахидзе Е.В., Косников А.Г., Максимов С.Я. Патогенетическая неоднородность рака шейки матки. Вопр онкол 1996;42(5):45–52.
7. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки. Рос онкол журн 2006;(1):47–9.
8. Bray F., Cartensen B., Moller H. et al. Incidence trends of adenocarcinoma of cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2005;14:2191–9.
9. Sherman M.E., Wang S.S., Carreon J., Devesa S. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Cancer 2005;103(6):1258–64.
10. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Мн.: Высшая школа, 2002.
11. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Новикова Е.Г. и др. Неплоскоклеточный рак шейки матки. Рос онкол журн 1999;(5):7–12.
12. Ricciardi A., Langeron N., Rossi P.G. et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. Tumori 2009;95(2):146–52.
13. Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006;24 (Suppl 3):3, 11–25.
14. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. Textbook of gynecological oncology. Gunes Publishing, 2009.
15. Кезик В. Скрининг рака шейки матки. Практ онкол 2009;10(2):59–61.
16. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 90, Human papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007.
17. Саргсян С.А., Кузнецов В.В., Шабанов М.А. и др. Аденокарцинома шейки матки. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2006;17(3):43–8.
18. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы женского организма в период угасания ее функции. В кн.: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2002; с. 175–95.
19. Шелкович С.Е., Демидчик Ю.Е. Клиническое течение и диагностика аденогенных карцином шейки матки. БМЖ 2003;(1).
20. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. Int J Cancer 2007;(121):621–32.
21. Zur Hausen H. Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. Berlin, 1994. Vol.186; p. 131–57.
22. Munos N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. J Clin Virol 2000;19:1–5.
23. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12–9.
24. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. Br J Cancer 2003;88:66–73.
25. Del Mistro A., Frayle Salamanca H., Trevisan R. et al. Human papillomavirus typing in invasive cervical cancer in Italy. Infect Agent Cancer 2006;1:9.
26. Gargiulo F., De Francesco M.A., Schreiber C. et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. Virus Res 2007;125:176–82.
27. Im S., Wilczynski S., Burger R., Monk B. Early stage cervical cancer containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. Clin Cancer Res 2003;9:4145–50.
28. Tong S., Lee Y., Park J. Human papillomavirus genotype as prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1307–13.
29. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. и др. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки. Вопр онкол 2010;56(12):185–90.

30. Park J., Hwang E., Park S. et al. Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. *Gynecol Oncol* 1997;65:121–9.
31. Босш Х. Релевантность распространенности типов ВПЧ при раке шейки матки. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей», Белоруссия, Гомель, 20–21 мая 2010 г. Пробл здоров эколог 2010;1 (23 Прил 1):53–5.
32. Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике: Справочное пособие. Мн.: Высшая школа, 1994.
33. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
34. Вишневская Е.Е., Океанова Н.И., Шелкович С.Е. Сопоставление ближайших и отдаленных результатов комбинированного лечения эпидермоидного и аденогенного рака шейки матки II стадии. Тезисы докладов II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000.
35. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. Мн.: Высшая школа, 1998.
36. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Петрова Г.В. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению. *Сиб онкол журн* 2002; 3(4):109–14.
37. Hayes M.M., Matisici J.P., Chen C.-J. et al. Cytological aspects of uterine cervical adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma and combined adenocarcinoma-squamous carcinoma: appraisal of diagnostic criteria for *in situ* versus invasive lesions. *Cytopathology* 1997;8(6):397–408.
38. Wiener H.G., Klinkbamer P., Schenck U. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007;18:67–78.
39. Meijer C.J., Berkhof J., Castle P.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20.
40. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000;36:1473–8.
41. Anttila A., Ronco G., Clifford G. et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004;91(5):935–41.
42. Saslow D., Runowicz C.D., Solomon D. et al.; American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(6):342–62.
43. Bradley J., Barone M., Mahé C. et al. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(Suppl 2):21–9.
44. Gakidou E., Nordhagen S., Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med* 2008;5(6):132.
45. Сухих Г.Т., Аполихина И.А., Лопатина Т.В. и др. Диагностика. Профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин: Учебное пособие. М., 2010.
46. Антипов В.А., Новикова О.В., Балахонцева О.С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки. *Сиб онкол журн* 2010;1(37):5–11.
47. Сухин В.С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки. *Онкология* 2008;10(33):374–6.
48. Shimada M., Kiwaga J., Nishimura R. et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;101:234–7.
49. Primary surgical treatment of invasive cancer. In: *Cancer of the cervix*. H.M. Singleton, J.W. Orr eds. United States: JB Lippincott Company, 1995.
50. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):314–7.
51. Yamamoto R., Okamoto K., Yukiharu T. et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib–IIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):312–6.
52. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Румянцев С.Ю. и др. Анализ причин, влияющих на эффективность лучевой терапии больных аденокарциномой шейки матки. *Иероглиф* 2001; 4(17):558–60.
53. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. Под ред. М.М. Боядзиса, П.Ф. Лебоуица, Дж.Н. Фрейма, Т. Фодис. Пер. с англ. Под ред. С.А. Тюляндина, И.В. Поддубной. М.: Практическая медицина, 2009.
54. Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф., Вишневский А.С., Максимов С.Я. Эпидемиологический и патогенетический полиморфизм рака органов репродуктивной системы. Материалы Российского симпозиума с международным участием «Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака». Новгород, 1994; с. 7–8.
55. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
56. Davy L.M.J., Dodd T.J., Luke C.J., Roder D.M. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment and survival. *Obstet Gynecol* 2003; 101:38–45.
57. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M. et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:1144–51.
58. Alfsen G.C., Kristensen G.B., Skovlund E. et al. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92:2471–83.
59. Lee K.B.M., Lee J.M., Park C.Y. et al. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1569–73.
60. Bolis P.F., Franchi M., Tenti P. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Clinico-pathological study. Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12:214–5.