DOI: https://doi.org/10.17816/aog643484

# Аденокарцинома шейки матки: современные возможности диагностики и лечения

Д.А. Дарахова[1], А.А. Жиляева[2], К.С. Саакян[3], М.М. Баранова[2], И.А. Мозгунов[4], И.А. Аккалаева[1], Д.А. Газаева[1], Л.А. Черепенникова[2], Х.Р. Яхаджиева[2], Д.С. Тедеева[1], Д.И. Шелкунов[2], Р.В. Хасиева[1], М.С. Устюгова[2]

[1] Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия;
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;
[4] Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

**АННОТАЦИЯ**

Рак шейки матки находится на четвёртом месте среди всех онкологических заболеваний и на втором месте среди патологий репродуктивной системы (13,3%), уступая только раку молочной железы (47,8%). Инвазивная аденокарцинома, развивающаяся из железистого эпителия, составляет 21–25% вновь выявленных случаев рака шейки матки. Вирус папилломы человека ответственен за развитие до 92% случаев рака шейки матки. Цель обзора — обобщить современные подходы к классификации и лечению аденокарциномы шейки матки, а также выявить нерешённые проблемы. Современные подходы к лечению основаны на разделении опухолей на ассоциированные с вирусом папилломы человека и независимые, что помогает более точно классифицировать подтипы аденокарциномы и адаптировать терапевтические стратегии. Для аденокарциномы обычного типа разработаны алгоритмы лечения, учитывающие особенности морфологической картины, что позволяет проводить адекватную адъювантную терапию на ранних стадиях заболевания. Значительное продвижение в лечении связано с внедрением иммунотерапии и конъюгатов «антитело–лекарственное средство» в системную терапию. Однако успехи в лечении независимых от вируса папилломы человека аденокарцином остаются ограниченными, за исключением Her2-позитивных опухолей. Ретроспективные исследования указывают на различия в исходах онкологических заболеваний, новые данные о генетических мутациях могут открыть путь к более целенаправленному лечению в будущем, по мере того как онкология переходит в эпоху прецизионной медицины. На сегодняшний день подходы к лечению эндоцервикальной аденокарциномы остаются аналогичными методам, используемым для лечения плоскоклеточного рака.

**Ключевые слова**: аденокарцинома шейки матки; вирус папилломы человека; иммунотерапия; диагностика; морфология; таргетная терапия; классификация; аденокарцинома.

**Как цитировать:**
Дарахова Д.А., Жиляева А.А., Саакян К.С., Баранова М.М., Мозгунов И.А., Аккалаева И.А., Газаева Д.А., Черепенникова Л.А., Яхаджиева Х.Р., Тедеева Д.С., Шелкунов Д.И., Хасиева Р.В., Устюгова М.С. Аденокарцинома шейки матки: современные возможности диагностики и лечения // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 1. С. 50–65. DOI: https://doi.org/10.17816/aog643484

**Рукопись получена**: 27.12.2024 **Рукопись одобрена**: 17.01.2025 **Опубликована online**: 24.02.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Распространяется на условиях лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/aog643484

# Cervical adenocarcinoma: current diagnostic and treatment approaches

Diana A. Darakhova[1], Alina A. Zhilyaeva[2], Kristina S. Saakyan[3], Maria M. Baranova[2], Ilya A. Mozgunov[4], Irina A. Akkalaeva[1], Diana A. Gazaeva[1], Lyudmila A. Cherepennikova[2], Khava R. Yakhadzhieva[2], Diana S. Tedeeva[1], Dmitri I. Shelkunov[2], Ramnat V. Khasieva[1], Milena S. Ustyugova[2]

[1] North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;
[2] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[4] Kazan Federal University, Kazan, Russia

**ABSTRACT**

Cervical cancer ranks fourth among all oncological diseases and second among reproductive system malignancies (13.3%), following breast cancer (47.8%). Invasive adenocarcinoma, originating from glandular epithelium, accounts for 21–25% of newly diagnosed cervical cancer cases. Human papillomavirus (HPV) is responsible for up to 92% of cervical cancer cases. This review aims to summarize current approaches to the classification and treatment of cervical adenocarcinoma and identify unresolved challenges. Modern treatment strategies rely on distinguishing HPV-associated and HPV-independent tumors, allowing for more precise adenocarcinoma subtyping and tailored therapeutic strategies. Treatment algorithms for conventional-type adenocarcinoma have been developed, taking into account its specific morphological features, which enable appropriate adjuvant therapy at early disease stages. Significant progress has been made with the introduction of immunotherapy and antibody–drug conjugates into systemic treatment. However, therapeutic advancements for HPV-independent adenocarcinomas remain limited, except for Her2-positive tumors. Retrospective studies highlight differences in cancer outcomes, whereas emerging genetic mutation data may pave the way for more targeted treatment approaches as oncology moves into the era of precision medicine. Currently, treatment approaches for endocervical adenocarcinoma remain similar to those used for squamous cell carcinoma.

**Keywords**: cervical adenocarcinoma; human papillomavirus; immunotherapy; diagnostics; morphology; targeted therapy; classification; adenocarcinoma.

**To cite this article:**
Darakhova DA, Zhilyaeva AA, Saakyan KS, Baranova MM, Mozgunov IA, Akkalaeva IA, Gazaeva DA, Cherepennikova LA, Yakhadzhieva KR, Tedeeva DS, Shelkunov DI, Khasieva RV, Ustyugova MS. Cervical adenocarcinoma: current diagnostic and treatment approaches. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(1):50–65. DOI: https://doi.org/10.17816/aog643484

**Received**: 27.12.2024 **Accepted**: 17.01.2025 **Published online**: 24.02.2025

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/aog643484

# 宫颈腺癌：现代诊断与治疗方法

Diana A. Darakhova[1], Alina A. Zhilyaeva[2], Kristina S. Saakyan[3], Maria M. Baranova[2], Ilya A. Mozgunov[4], Irina A. Akkalaeva[1], Diana A. Gazaeva[1], Lyudmila A. Cherepennikova[2], Khava R. Yakhadzhieva[2], Diana S. Tedeeva[1], Dmitri I. Shelkunov[2], Ramnat V. Khasieva[1], Milena S. Ustyugova[2]

[1] North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;
[2] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[4] Kazan Federal University, Kazan, Russia

## 摘要

宫颈癌在所有恶性肿瘤中位居第四，在女性生殖系统肿瘤中排名第二（13.3%），仅次于乳腺癌（47.8%）。其中，由腺上皮起源的浸润性腺癌占新诊断宫颈癌病例的21－25%。人乳头瘤病毒（HPV）被认为是高达92%的宫颈癌病例的致病因素。本综述的目的是总结宫颈腺癌的现代分类与治疗策略，并探讨当前未解决的问题。目前，宫颈腺癌的治疗策略基于HPV相关和HPV非相关肿瘤的区分，这一分类方式有助于更精确地识别腺癌亚型，并制定精准治疗方案。对于普通类型的宫颈腺癌，已建立了治疗算法，结合其特定的病理形态特征，使早期患者能够接受适当的辅助治疗。近年来，宫颈腺癌的治疗取得了显著进展，特别是在免疫治疗和抗体-药物偶联物（antibody-drug conjugate）治疗的应用方面。然而，HPV非相关宫颈腺癌的治疗进展仍然有限，Her2阳性肿瘤是其中少数例外。回顾性研究揭示了不同宫颈癌亚型的预后差异，同时，新的基因突变研究可能为未来精准医学时代的个性化治疗奠定基础。目前，宫颈内腺癌的治疗策略仍与鳞状细胞癌相似。

**关键词**：宫颈腺癌；人乳头瘤病毒；免疫治疗；诊断；病理形态学；靶向治疗；分类；腺癌。

**引用本文:**
Darakhova DA, Zhilyaeva AA, Saakyan KS, Baranova MM, Mozgunov IA, Akkalaeva IA, Gazaeva DA, Cherepennikova LA, Yakhadzhieva KR, Tedeeva DS, Shelkunov DI, Khasieva RV, Ustyugova MS. 宫颈腺癌：现代诊断与治疗方法. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(1):50–65. DOI: https://doi.org/10.17816/aog643484

**收到**: 27.12.2024 **接受**: 17.01.2025 **发布日期**: 24.02.2025

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

## ОБОСНОВАНИЕ

Среди причин смерти населения России злокачественные новообразования занимают вторую позицию, составляя 13,6% после сердечно-сосудистых заболеваний (43,9%). В структуре онкологических заболеваний патология женской репродуктивной системы составляет 18,2%. Рак шейки матки находится на четвёртом месте среди всех онкологических заболеваний и на втором месте среди патологий репродуктивной системы (13,3%), уступая только раку молочной железы (47,8%) [1]. Шейка матки образована двумя различными типами клеток: плоскими клетками, находящимися в эктоцервиксе, и железистыми эпителиальными клетками, расположенными в эндоцервиксе. Место перехода между этими двумя типами клеток называется зоной трансформации. Большая часть впервые диагностируемых случаев рака шейки матки представлена плоскоклеточным раком, составляющим около 66–72% всех случаев [2, 3]. Инвазивная аденокарцинома (АК), развивающаяся из железистого эпителия, составляет 21–25% вновь выявленных случаев рака шейки матки [4, 5]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) ответственен за развитие до 92% случаев рака шейки матки [6, 7]. Практически все случаи плоскоклеточного рака шейки матки связаны с ВПЧ, тогда как только в 80% случаев АК шейки матки обнаруживаются признаки ВПЧ [8]. Введение скрининговых программ на рак шейки матки, начиная с метода Папаниколау, последующего цитологического исследования шейки матки и, наконец, тестирования на ВПЧ способствовали существенному снижению количества новых случаев рака шейки матки. Несмотря на общее уменьшение заболеваемости раком шейки матки, отмечается повышение относительной частоты АК [5].

**Цель исследования**. Обобщить современные подходы к классификации и лечению АК шейки матки, а также выявить нерешённые проблемы.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ЛИТЕРАТУРЫ

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и Google Scholar. Для поиска исследований использовали следующие ключевые слова и их сочетания: аденокарцинома шейки матки; вирус папилломы человека; иммунотерапия; диагностика; морфология; таргетная терапия; классификация; аденокарцинома; cervical adenocarcinoma; human papillomavirus; immunotherapy; diagnosis; morphology; targeted therapy; classification; adenocarcinoma. Авторы независимо друг от друга анализировали статьи по названию и аннотации, после чего извлекали полный текст исследований, соответствующих теме настоящего обзора. Отбирали статьи, опубликованные преимущественно в последние 5 лет, однако в случае высокой научной ценности включали более ранние исследования. В конечном итоге в обзор включили 91 статью.

## АДЕНОКАРЦИНОМА *IN SITU*

АК *in situ* (AKIS) — это предраковое состояние, затрагивающее железистые клетки эндоцервикса, которое связано с ВПЧ [9]. Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) от 2019 г., для подтверждения диагноза AKIS следует выполнять процедуру диагностического иссечения, если нет явных признаков инвазивного рака [10, 11]. Так как AKIS локализуется в эндоцервикальном канале, критически важно получить нефрагментированный образец глубиной не менее 10 мм и провести эндоцервикальное выскабливание после конусной биопсии, чтобы оценить состояние эндоцервикального канала за пределами зоны иссечения. Учитывая эту особенность, ASCCP рекомендует использовать конусную биопсию холодным ножом вместо процедуры петлевой электрохирургической экцизии [10]. Даже при негативных краях резекции и эндоцервикальном выскабливании могут присутствовать скрытые очаги АК шейки матки, поэтому существует 20% риск персистирующей АК, несмотря на неповреждённый эксцизионный образец с негативными краями резекции [10]. В исследовании был проведён ретроспективный анализ данных 217 пациенток с AKIS, прошедших конизацию в одном медицинском центре. Было установлено, что кумулятивная частота рецидивов тяжёлых поражений плоского эпителия за 3, 5 и 10 лет составила 1,0%, 1,5% и 2,0% соответственно. Не выявлено значимых факторов риска рецидива, включая статус краёв резекции и гистерэктомию [12]. Несмотря на негативные края рецекции на эксцизионном образце, женщинам, завершившим детородную функцию, рекомендуется простая гистерэктомия для окончательного лечения с последующим мониторингом культи шейки матки в течение последующих 25 лет [11]. Если в результате иссечения обнаруживаются признаки инвазивного рака, то в рекомендациях используются схемы лечения инвазивного рака с учётом фертильности и степени распространения опухолевого процесса.

Важно подчеркнуть, что диагностика и лечение AKIS требуют комплексного подхода, необходимо учитывать особенности локализации и биологического поведения этого предракового состояния. AKIS часто протекает бессимптомно, что делает необходимым тщательное обследование с применением современных методов диагностики, таких как цитологическое исследование и тестирование на ВПЧ. В случае подозрения на AKIS важно исключить инвазивный рак, так как ранняя диагностика и адекватное лечение могут предотвратить прогрессирование заболевания и улучшить прогноз для пациенток.

## СТАДИРОВАНИЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ

Диагностика и стадирование АК шейки матки согласуется с плоскоклеточным раком. Определение клинической

стадии АК шейки матки включает не только клиническое обследование, но также рентгенографические и патологоанатомические данные. Определение стадии осуществляется на основании критериев Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO — The International Federation of Gynecology and Obstetrics), которые были обновлены в 2018 г. [13]. Значимым нововведением стало включение в процесс стадирования современных методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография — компьютерная томография (ПЭТ-КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза [13]. Информация о хирургической патологии также вошла в обновлённые критерии стадирования. Это могут быть биопсия с визуализацией, малоинвазивные хирургические методы или лапаротомия [13]. Стадия IB, которая раньше подразделялась на стадии IB1 и IB2, расширена до стадии IB3, чтобы учесть поражения диаметром более 4 см или большие опухоли, ограничивающиеся шейкой матки [13]. Наконец, введена новая стадия III с подстадиями IIIC1 и IIIC2, которая подчёркивает прогностическую значимость метастазов в лимфатических узлах [13].

Следует отметить, что точное стадирование играет ключевую роль в выборе оптимального плана лечения и оценке прогноза для каждой пациентки. Современные методы визуализации (МРТ и ПЭТ-КТ) позволяют более точно определять степень распространения опухоли и выявлять наличие метастазов, что помогает врачу принять обоснованное решение о необходимости и объёме хирургического вмешательства, а также о целесообразности лучевой терапии или химиотерапии. Включённая информация о хирургической патологии помогает оценить риски и преимущества различных хирургических подходов, что способствует индивидуализированному планированию лечения. Важно помнить, что каждая женщина с раком шейки матки уникальна, её лечение должно учитывать не только стадию опухоли, но и сопутствующие факторы, такие как возраст, общее состояние здоровья и желание сохранить фертильность.

## МОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Одним из аспектов, который недавно пересмотрен в классификации рака шейки матки, является гистологический компонент. В классификации опухолей женских половых органов Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2014 г. рак шейки матки был разделён на разные морфологические типы: плоскоклеточную карциному и АК с различными гистологическими подтипами [14]. Позже в IECC (International Endocervical Criteria and Classification) было предложено разделить АК на основе их ассоциации с ВПЧ [15]. Авторы заявили, что прежние диагностические критерии с множеством подтипов имели низкую воспроизводимость и не обеспечивали клинического прогностического эффекта, поскольку не выделяли основной патогенный фактор, такой как инфекция, вызванная ВПЧ [16]. Этот подход был принят ВОЗ: в классификации 2020 г. плоскоклеточная карцинома и АК классифицируются как ВПЧ-ассоциированные и ВПЧ-независимые, что является предпочтительной терминологией для клиницистов и патологоанатомов [17].

Этот подход к классификации рака шейки матки на основе ассоциации с ВПЧ имеет важные последствия для клинической практики. Разделение опухолей на ВПЧ-ассоциированные и ВПЧ-независимые виды помогает врачам точнее выбирать тактику лечения, принимая во внимание конкретные характеристики опухоли. Например, ВПЧ-ассоциированные опухоли чаще всего отзываются на противовирусную терапию, тогда как ВПЧ-независимые опухоли могут требовать иных терапевтических подходов, таких как иммуномодуляция или таргетная терапия.

### Аденокарцинома шейки матки, ассоциированная с ВПЧ

Демографическое распределение показывает, что ВПЧ-ассоциированные АК встречаются у молодых женщин среднего возраста (около 42 лет), в то время как ВПЧ-независимые — у женщин старшего возраста (около 55 лет) [15]. ВПЧ-ассоциированные АК характеризуются наличием митотических фигур и апоптозных телец, которые можно наблюдать при умеренном увеличении, а также проявляют иммунореактивность типа диффузного блока в отношении белка p16 [17]. ВПЧ-ассоциированные АК делятся на два основных гистологических подтипа: АК обычного типа и муцинозную АК. АК обычного типа содержит 0–50% клеток с внутриклеточным муцином, муцинозная — более 50% клеток с внутриклеточным муцином. Ранее описанные гистологические особенности, такие как микропапиллярная и виллогландулярная АК, теперь включены в спектр АК обычного типа. Гистотипы кишечной карциномы, перстневидной и многослойной муцин-продуцирующей карциномы объединяются в категорию муцинозной АК. ВОЗ определяет гистологические подтипы только в том случае, если имеются доказательства различий в клинических исходах, поскольку считалось бессмысленным сообщать о том, является ли опухоль ороговевающей, неороговевающей или базоидной [17].

### Аденокарцинома шейки матки, не ассоциированная с ВПЧ

Гистологически АК, которые не связаны с ВПЧ-инфекцией, включают АК желудочного типа (GAC — Gastric-type adenocarcinoma), светлоклеточный рак (СКР) и мезонефральный рак. GAC является наиболее распространённой формой ВПЧ-независимой АК, составляя приблизительно 10% от всех АК в США [15, 16, 18]. В Японии частота всех АК шейки матки достигает 29% [19, 20]. Точные статистические данные

затруднены из-за исторических изменений в классификации и терминологии. Ранее этот тип АК был известен как АК с минимальным отклонением (MDA — minimal deviationadenocarcinoma), хорошо дифференцированный подтип, а также злокачественная аденома [17]. Согласно классификации ВОЗ 2014 г., GAC рассматривается как единое целое, включающее всё разнообразие морфологических проявлений, в том числе MDA и злокачественную аденому [14, 21].

СКР и мезонефральный рак являются редкими типами, на долю которых приходится 3,0 и 0,3% АК шейки матки соответственно [15]. СКР может быть p16-положительным в 17% случаев [15]. Существует историческая связь между СКР и диэтилстильбэстролом (DES — diethylstilbestrol), однако предварительное воздействие DES в современной гинекологической популяции встречается редко. У популяций, не подвергавшихся воздействию DES, СКР обычно возникает в эндокринной системе [22]. Чувствительность мазка Папаниколау к этому типу клеток низкая [23]. Современные исследования показывают, что жидкостная цитология prep выявила аномальные результаты в 66% случаев СКР [24]. В то время как GAC и СКР могут быть ВПЧ-положительными в редких случаях, мезонефральный рак никогда не ассоциируется с ВПЧ-инфекцией [22]. Мезонефральные АК развиваются в задней части шейки матки и, как предполагается, происходят из остаточных мезонефральных протоков, которые встречаются у 22% женщин [22]. Поражения мезонефрия могут выглядеть по-разному, так как они могут быть инвазивными, объёмными или экзофитными. Клинически этот тип рака агрессивен и склонен к быстрому метастазированию в отдалённые органы [22].

### Другие аденокарциномы

Одним из ключевых аспектов, выделенных в системе IECC 2018 г., является редкость эндометриоидной АК шейки матки [5, 18]. В исследовании 90 пациенток с подтверждённой АК ни одна из эндометриоидных АК не была отнесена к эндометриоидным, а к АК обычного типа, поскольку в эндометриоидных АК присутствует ограниченное количество внутрицитоплазматического муцина [5, 18]. В классификации ВОЗ 2020 г. эта морфологическая картина отнесена к «другим АК», рекомендовано выставлять данный тип АК только после тщательной оценки состояния тела матки и исключения злокачественного новообразования эндометрия [17]. Другие причины серозной гистологии, обнаруженные в шейке матки, включают вторичное вовлечение в процесс из-за прямого распространения поражения эндометрия или метастазирования из трубно-яичниковой системы [15, 17]. Следовательно, остаётся открытым вопрос о том, является ли злокачественная АК независимым образованием, которое может развиваться в шейке матки, или всегда является метастазом маточного или трубно-яичникового происхождения.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПО GRADE И ПАТТЕРНАМ

На данный момент нет официальной классификации для АК шейки матки, не ассоциированных с ВПЧ. Это связано с тем, что они часто имеют агрессивный характер. Тем не менее Колледж американских патологоанатомов предложил трёхуровневую систему классификации, основываясь на структуре опухоли. Однако эта система считается субъективной, так как отсутствуют чёткие критерии для диагностики АК шейки матки. Значимость градации (Grade — категория степени гистологической злокачественности) как прогностического фактора остаётся предметом дискуссий, поскольку многие исследования объединяют различные типы АК в одну группу, включая агрессивные формы, такие как GAC [25].

Основные типы АК:

- высокодифференцированные АК, ассоциированные с ВПЧ, включают такие подтипы, как микропапиллярная АК, муцинозная АК и инвазивная многослойная муцинозная карцинома [25];
- независимые от ВПЧ АК, такие как светлоклеточная АК, мезонефральная АК и GAC, обладают высокой степенью злокачественности [25].

Система классификации паттернов Silva предназначена для оценки метастазов в лимфатические узлы при инвазивных формах АК. Она базируется на трёх основных критериях:

1) деструктивная стромальная инвазия;
2) лимфоваскулярная инвазия (LVI);
3) степень клеточной атипии.

Система подразделяет АК на три паттерна:

- паттерн A: чётко очерченные железы без LVI; пациенты с этим паттерном редко имеют метастазы в лимфатические узлы, поэтому может не потребоваться их удаление;
- паттерн B: ограниченная ранняя деструктивная инвазия стромы с возможной LVI;
- паттерн C: диффузная деструктивная инвазия стромы с наличием LVI; паттерн связан с высоким риском метастазов в лимфатические узлы и плохим прогнозом [26].

Хотя система классификации Silva показала высокую степень согласованности между патологами (до 85%) [26–31], она пока не включена в стандарты лечения и требует дополнительных исследований. Её основное применение — помощь в выборе менее инвазивного лечения для ранних стадий инвазивной АК [14].

## ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендации по лечению рака шейки матки были недавно пересмотрены в «белой книге» Общества гинекологической онкологии (ESGO — The European Society of Gynaecological Oncology). Рекомендации по лечению

зависят от клинической стадии — ограниченного рака шейки матки, местно-распространённого и метастатического/рецидивирующего рака. Специфическое лечение АК шейки матки не отличается от лечения плоскоклеточного рака. Эту гипотезу поставили под сомнение, учитывая различие в исходах при ВПЧ-ассоциированных опухолях по сравнению с ВПЧ-независимыми. При раке шейки матки, ассоциированном с ВПЧ, наблюдается статистически значимое улучшение общей выживаемости в течение пяти лет (отношение шансов: 0,06; 95% доверительный интервал: 0,017–0,17) [16].

## Аденокарцинома, ограниченная шейкой матки

Хирургическое вмешательство остаётся основным методом лечения рака шейки матки на ранних стадиях. При лечении рака шейки матки на стадии IA1 без LVI у тех, кто хочет сохранить фертильность, может быть достаточно конусной биопсии холодным ножом. Другие варианты включают трахелэктомию с тазовой лимфаденэктомией или рассечение сторожевых лимфатических узлов для снижения заболеваемости у пациенток с опухолью стадии IA2-IB1 по FIGO [32]. Из методов лечения, не способствующих сохранению фертильности, рекомендуют модифицированную радикальную гистерэктомию с тазовой лимфаденэктомией или иссечение сторожевых лимфатических узлов [32]. Возник вопрос, нужно ли проводить радикальную гистерэктомию пациенткам с низким риском. Пациентки с низким риском — это пациентки с размером опухоли менее 2 см и инвазией менее 10 мм, а также без LVI [33]. Технико-экономическое обоснование, проведённое с участием 100 пациенток (56 из которых перенесли простую гистерэктомию, а 44 — конизацию), показало, что рецидив составляет 3,5% [34]. В результате в марте 2024 г. рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) были изменены, чтобы отразить простую гистерэктомию для женщин, которые соответствуют критериям [35]. Примечательно, что в это исследование были включены только пациентки с АК 1-й или 2-й стадии, но исключены пациентки с АК 3-й стадии [34]. Число подходящих кандидатов для экстрафасциальной гистерэктомии может быть дополнительно расширено с учётом результатов опубликованного в феврале 2024 г. рандомизированного исследования, посвящённого этому вопросу. Исследование SHAPE (простая гистерэктомия и оценка тазовых узлов) включает все стадии АК, а также LVI [36]. Это исследование с участием 700 женщин аналогичным образом продемонстрировало частоту рецидивов в 3,8% у тех, кто перенёс простую гистерэктомию, по сравнению с 3,2% у тех, кто подвергся радикальной гистерэктомии. Рецидивы в малом тазу составили 2,5 и 2,2% соответственно, что не отражает наличия достоверных различий. Небольшое количество пациенток с АК 3-й стадии (2,7%) может ограничить применимость результатов к этой конкретной популяции, авторы утверждают, что необходимы дополнительные данные.

Метастазы в яичниках являются редким явлением при плоскоклеточных образованиях, ограниченных шейкой матки. Частота развития при АК варьирует от 2,6 до 5,3% [37–39]. Даже если матка не сохраняется для беременности, транспозиция яичников может рассматриваться вместе с пациенткой при принятии решения о хирургическом вмешательстве или начале химиолучевой терапии (ХЛТ). Лапаротомия считается предпочтительным методом хирургического вмешательства при гистерэктомии, по данным одного рандомизированного контролируемого исследования, которое обнаружило увеличение общей 3-летней выживаемости на 99,0% при открытом доступе и на 93,8% — при минимально-инвазивной хирургии [40]. Результаты ретроспективного когортного исследования также подтверждают эти выводы, показывая более высокий риск смерти через 4 года после постановки диагноза в группе минимально-инвазивной хирургии по сравнению с группой открытой хирургии (9,1% против 5,3%) [41]. Изменения в клинической стадии рака шейки матки в 2018 г., в частности внедрение продвинутых методов визуализации, привели к снижению числа пациенток, подвергающихся хирургическому удалению. Когортное исследование 1282 пациенток с раком шейки матки, которым было проведено ФДГ-ПЭТ-исследование, показало, что 46% пациенток имели одинаковую стадию заболевания, основанную на классификации FIGO 2009 г., хотя этот показатель упал до 28% в соответствии с изменениями в классификации FIGO 2018 г. [42].

Некоторые пациентки с высоким риском могут быть направлены на адъювантную лучевую терапию после основного хирургического лечения. Они могут быть отобраны на основе критериев Sedlis, которые включают данные рандомизированного клинического исследования с участием 277 женщин. Было показано, что выживаемость без рецидивов увеличивается после лучевой терапии [43]. Важно отметить, что доля АК составила менее 10% среди всех участников исследования. В ходе долгосрочного наблюдения выяснилось, что рецидивы встречались у 44,0% пациенток, не проходивших лучевую терапию, и у 8,8% после курса лучевой терапии [44]. Еще одним важным аспектом является глубина инвазии и наличие LVI. Исследования показали, что для АК глубина инвазии и наличие LVI играют ключевую роль в определении вероятности рецидива. Например, для плоскоклеточной карциномы и АК показатели глубины инвазии и отсутствие LVI имеют разное значение при прогнозировании рецидивов: 25% и 15% соответственно [45]. Учитывая различия в показателях рецидивов, рекомендуется создание номограммы для планирования адъювантной терапии.

## Сохранение фертильности при аденокарциноме шейки матки

Опухоли, затрагивающие шейку матки, могут существенно влиять на способность женщины к зачатию и рождению ребёнка. Сохранение фертильности становится

важной частью лечения, особенно когда речь идёт о молодых женщинах, так как средний возраст диагностики таких заболеваний, как рак шейки матки, составляет около 38 лет [46]. Это значит, что многие пациентки ещё планируют беременность после завершения лечения.

Исследования показывают, что значительная часть женщин с АК шейки матки стремится сохранить свою репродуктивную функцию. Например, метаанализ, охвативший несколько ретроспективных и одно проспективное исследование, выявил, что из 1256 пациенток с диагностированной АК шейки матки 265 выбрали процедуры, направленные на сохранение фертильности [46]. Эти данные свидетельствуют о том, что более 20% женщин с таким диагнозом хотят в будущем иметь детей.

Для тех, кто планирует рождение ребенка, возможны варианты лечения, позволяющие сохранить фертильность, но они требуют осознанного решения и соблюдения определённых клинических критериев. Патолого-анатомическое исследование играет важную роль в определении возможности применения этих методов, так как определённые типы опухолей (например, обычный тип АК) лучше поддаются щадящим методам лечения.

Консервативное лечение обычно не рекомендуется для пациенток с определёнными видами опухолей, такими как светлоклеточная карцинома, мелкоклеточные нейроэндокринные опухоли или GAC, ввиду их агрессивного характера и неблагоприятных прогнозов даже при стандартных терапевтических подходах [47]. Тем не менее некоторые формы АК (АК 1-й или 2-й стадии) могут рассматриваться как кандидаты для органосохраняющих процедур, направленных на сохранение фертильности [32].

Однако классификация АК шейки матки остаётся сложной задачей, разные специалисты могут интерпретировать результаты гистологического исследования поразному [25]. Несмотря на это, стадия опухоли не всегда определяет стратегию лечения, хотя она может повлиять на выбор конкретного метода, ориентированного на сохранение фертильности. Сторонники системы классификации SILVAC считают, что стандартизация подходов к лечению может улучшить клинические результаты [26].

Кроме того, размер опухоли также имеет значение при выборе стратегии лечения. Например, небольшие поражения (менее 3 мм) могут лечиться консервативными методами, включая конизацию шейки матки, если отсутствуют признаки LVI [32]. При опухолях до 2 см и глубине инвазии до 10 мм также возможно применение щадящего подхода, который включает удаление опухолевого поражения с последующим исследованием лимфатических узлов.

Пациенткам с инфильтративным поражением и отсутствием LVI может быть предложена процедура радикальной трахелэктомии с удалением лимфатических узлов. Этот вариант подходит для случаев плоскоклеточного рака или АК обычного типа, при условии глубины инвазии менее 10 мм и отсутствия поражений краёв резекции [48–50]. Такие подходы позволяют минимизировать риск рецидива заболевания и сохранить шанс на успешное материнство [47].

Ранее считалось, что пациенткам с опухолью размером более 2 см противопоказано хирургическое вмешательство, сохраняющее фертильность. Однако новые исследования показали, что расширение критериев отбора до 4 см может дать возможность до 30% пациенток пройти лечение, которое позволит им сохранить репродуктивную функцию [51]. В этом случае операция включает в себя радикальную трахелэктомию с лимфаденэктомией и тщательное интраоперационное обследование, в рамках которого удаляются края опухоли, проводится расширение и выскабливание дна матки для обнаружения возможных остатков патологии. Решение о такой операции принимается совместно врачом и пациенткой на основании индивидуального обсуждения всех рисков и преимуществ.

Таким образом, современные методы лечения дают многим женщинам с заболеваниями шейки матки надежду на сохранение способности к деторождению. Важно учитывать индивидуальные характеристики каждой пациентки, её желание иметь детей в будущем, а также особенности течения заболевания, чтобы выбрать наиболее подходящий план лечения.

## Местно-распространённый рак шейки матки

Местно-распространённый рак шейки матки традиционно лечился комбинацией внешней лучевой терапии и недельного курса цисплатина с последующей брахитерапией [32, 52]. Такой подход основывался на данных пяти ключевых исследований, проведённых в 1990-е гг., которые доказали, что комбинированная радиосенсибилизирующая химиотерапия с облучением повышает общую выживаемость [53–57]. В 1999 г. NCCN выпустила обновлённые рекомендации, согласно которым стала применяться химиотерапия на основе препаратов платины вместе с лучевым воздействием, этот протокол оставался стандартом лечения более двух десятилетий [32]. Однако попытки улучшить показатели выживаемости за счёт усиления химиолучевого режима оказались неудачными. Примером служит рандомизированное исследование III фазы, где сравнивалась эффективность четырёх циклов карбоплатина и паклитаксела после химиотерапии, которая не показала значимых отличий в общей выживаемости (71% против 72% через 5 лет) [58].

Недавно иммунотерапия произвела значительный прорыв в лечении поздних стадий и рецидивирующего рака шейки матки, хотя первые результаты не выявили существенных изменений. Международное исследование III фазы, изучавшее использование дурвалумаба в комбинации с ХЛТ, не показало различий в показателях выживаемости без прогрессирования заболевания в популяции, не отобранной по конкретным биомаркерам [59]. С другой стороны, рандомизированное исследование III фазы, опубликованное в 2024 г., продемонстрировало статистически значимое улучшение показателей выживаемости

без прогрессирования (PFS) на 67,8% при использовании пембролизумаба в течение 24 мес. по сравнению с 57,3% при приёме плацебо, причём без заметного повышения токсического профиля, не связанного с иммунотерапией [60]. Различия в результатах исследований обусловлены особенностями популяций пациентов и механизмами воздействия конкретных лекарств, использованных в исследованиях с дурвалумабом и пембролизумабом. Хотя данные по общей выживаемости пока недостаточны, достигнутые успехи в отношении PFS представляют собой важный шаг вперёд в лечении местно-распространённого рака шейки матки. Для дальнейшего изучения роли иммунотерапии в данной области проводятся дополнительные клинические испытания I и II фаз с применением иммунотерапевтических препаратов [61–64].

Новая стратегия лечения местно-распространённого рака шейки матки заключается в применении индукционной химиотерапии перед её основным курсом. Европейское общество медицинской онкологии представило результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы, показывающие значительное увеличение продолжительности жизни при добавлении шести еженедельных курсов карбоплатина и паклитаксела к существующим стандартам ХЛТ. Исследование, проведённое на 500 пациентах с различными стадиями рака (FIGO 2008 г. IB1 с положительными узлами, IB2, II, IIIB и IVA), показало улучшение PFS на 9% (73% против 64% при индукционной химиотерапии плюс ХЛТ и только ХЛТ через 5 лет соответственно) [65]. Также отмечено улучшение общей выживаемости на 39% (отношение шансов: 0,61; 95% доверительный интервал: 0,40–0,91). На момент написания статьи подробная информация о доле пациенток с АК отсутствует, однако ожидается её рост, так как лишь 82% участников имели плоскоклеточную карциному. Будущие выводы этого исследования могут изменить практику лечения благодаря улучшению общей выживаемости, тогда как долгосрочные данные о влиянии пембролизумаба в сочетании с химиотерапией ещё находятся в процессе анализа.

## Метастатический/рецидивирующий рак шейки матки

Метастатический и рецидивирующий рак шейки матки остается серьёзной проблемой, несмотря на достижения современной медицины. Химиотерапия на основе препаратов платины остаётся ключевым компонентом системного лечения данного заболевания. Основой для этого послужили результаты III фазы рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивалась монотерапия цисплатином с комбинацией цисплатина и паклитаксела у пациенток исключительно с плоскоклеточным раком. Результаты показали, что комбинированная терапия значительно увеличивает продолжительность жизни без прогрессирования заболевания [66]. Последующие исследования, включавшие пациенток с АК, оценивали различные сочетания цисплатина с другими препаратами, такими как топотекан, винорелбин и гемцитабин, но ни одна из этих комбинаций не превзошла по эффективности сочетание цисплатина и паклитаксела [67].

Стандартом лечения оставалась комбинация цисплатина и паклитаксела вплоть до появления результатов рандомизированного клинического исследования 2014 г., в котором использовалась терапия бевацизумабом. Добавление бевацизумаба позволило увеличить среднюю продолжительность жизни до 17 мес. по сравнению с 13,3 мес. при использовании только цисплатина и паклитаксела [68]. Ещё больший прогресс был достигнут благодаря исследованию Keynote-826, которое впервые ввело иммунотерапию в арсенал борьбы с раком шейки матки. Пембролизумаб, являющийся ингибитором контрольной точки, специфичной для рецептора запрограммированной смерти 1 (PD-1), стал мишенью для терапии у пациентов с PD-L1-положительным раком. Добавление пембролизумаба к химиотерапии на основе платины с бевацизумабом или без него снизило риск прогрессирования или смерти на 38% у пациенток с PD-L1-положительной опухолью [69]. При оценке ВПЧ-негативной АК оказалось, что примерно 32% случаев имели комбинированный положительный показатель (CPS) ≥1, что соответствует клиническому порогу для назначения пембролизумаба [70]. Это означает, что около трети пациенток с раком шейки матки могут претендовать на иммунотерапию как часть комплексного лечения.

Несмотря на включение иммунотерапии в схемы лечения рецидивирующего рака шейки матки, неудовлетворительные результаты требуют поиска новых методов лечения. Одним из перспективных направлений стало использование конъюгатов «антитело–лекарственное средство» (ADC — Antibody-drug conjugate). ADC представляют собой сложные молекулы, состоящие из моноклонального антитела, цитотоксического препарата и линкера, обеспечивающего их соединение. Моноклональное антитело нацеливается на конкретный антиген на поверхности раковых клеток, доставляя цитотоксические препараты непосредственно в очаг опухоли. В III фазе исследования тизотумаб ведотин (TB) использовался в качестве монотерапии для лечения рецидивирующего рака шейки матки после второй или третьей линии химиотерапии с конечной точкой общей выживаемости [71]. Результаты показали значительное улучшение общей выживаемости при использовании TB: средняя продолжительность жизни составила 11,5 мес. по сравнению с 9,5 мес. при традиционной химиотерапии. Кроме того, улучшились показатели PFS: 4,2 мес. против 2,9 мес. соответственно. Подгрупповой анализ показал, что у пациенток с АК и аденоплоскоклеточной опухолью (которые составляли 36,9% исследованной популяции) не было обнаружено значительного улучшения общей выживаемости при использовании TB (отношение шансов: 0,75; 95% доверительный интервал: 0,45–1,10), однако улучшение PFS осталось выраженным (отношение шансов: 0,63; 95% доверительный интервал: 0,44–0,89). Это важное

наблюдение, так как именно эта категория пациенток демонстрирует наименее удовлетворительные результаты при традиционном лечении второй и третьей линий.

Комбинацию ТВ с бевацизумабом, карбоплатином или пембролизумабом также изучали в контексте лечения рецидивирующего метастатического рака шейки матки [72]. В исследовании Ib/II фазы комбинированная терапия ТВ показала многообещающие результаты с общей частотой ответа от 35,3 до 54,5% в трёх различных группах. Дополнительные данные ожидаются для оценки роли ТВ в комбинированной терапии как возможного компонента лечения первой или второй линии.

В апреле 2024 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило новый ADC для лечения рака шейки матки. ADC, известный как трастузумаб дерукстекан (Т-ДксД), был исследован в рамках «корзинного» исследования, в которое вошли пациенты с Her2-положительным распространённым или метастатическим раком жёлчных протоков, мочевого пузыря, шейки матки, эндометрия, яичников, поджелудочной железы и других солидных форм рака. Основной целью исследования было определение общей частоты ответа на терапию [73]. Участниками исследования могли стать те пациенты, у кого уровень экспрессии Her2 составлял 3+ или 2+ по результатам иммуногистохимической реакции.

Группа пациенток с раком шейки матки показала одни из лучших результатов по частоте общего ответа среди всех типов опухолей, что делает Т-ДксД весьма перспективным средством для пациенток с экспрессией Her2. Хотя в исследовании участвовало всего 40 человек, авторы сочли такое количество достаточным для получения достоверных результатов. Частота ответа в группе пациентов с раком шейки матки составила 50,0%.

Дополнительные данные, касающиеся распределения между плоскоклеточным раком и АК, пока недоступны. Систематический обзор показал, что повышенный уровень экспрессии Her2 встречается приблизительно у 5,7% пациентов, однако этот результат основан на критериях, установленных в 2007, 2013 или 2018 гг. для рака молочной железы или желудка, что указывает на значительную неоднородность данных [74]. Это может означать, что доля пациентов с положительным результатом Her2 по желудочным критериям, которые потенциально подходят для данного вида лечения, может быть недооценённой. Отдельное патолого-анатомическое исследование 109 пациенток с АК показало, что 29% из них имели положительный результат Her2 (3+ или 2+) по данным иммуногистохимической реакции при оценке по желудочным критериям [75]. Следовательно, Т-ДксД может оказаться эффективным вариантом лечения для значительной части пациенток с АК.

### Аденокарцинома шейки матки, не ассоциированная с ВПЧ

АК шейки матки, не ассоциированные с ВПЧ, представляют собой особую категорию опухолей, которые отличаются от обычных ВПЧ-зависимых АК. Они характеризуются высокой агрессивностью, что приводит к худшим показателям общей выживаемости и PFS по сравнению с обычными АК [19, 76]. Особенностью GAC является склонность к быстрому росту и прогрессированию, что часто сопровождается метастазированием в отдалённые органы уже на момент постановки диагноза [14, 74]. По сравнению с другими АК, GAC чаще диагностируется на II стадии по классификации FIGO [13]. Средняя общая выживаемость при II–IV стадиях заболевания по FIGO составляет 17 мес. в отличие от 111 мес. у пациенток с I стадией [77].

Скрининговые тесты, такие как мазок Папаниколау, часто неэффективны для выявления GAC, поскольку первичный очаг заболевания находится в проксимальном отделе эндоцервикса [78]. При визуализации GAC проявляется отчётливыми признаками, включая расположение опухоли в верхней части канала шейки матки, вовлечение тела матки и инфильтративный, эндофитный характер роста [79]. Также характерно наличие небольших кистозных образований [79]. GAC отличается устойчивостью к лучевой терапии, с частотой ответа на неё всего 50% по сравнению с 82% у обычной АК [19]. Ответ на химиотерапию также ниже — 46% по сравнению с 85% у пациенток с обычной АК [80].

Молекулярно-биологические исследования показали, что большинство GAC обладают повышенной экспрессией Her2 [22]. Были сообщения о применении трастузумаба у пациенток с обнаруженной мутацией [77]. Специфических рекомендаций по лечению светлоклеточных и мезонефроидных АК в клинических руководствах нет, поэтому врачи полагаются на свой опыт и знания для выбора оптимального лечения из числа одобренных методов. Например, у некоторых пациенток с СКР может наблюдаться экспрессия PD-1 при CPS ⩾1, что даёт основание для использования пембролизумаба, хотя такие пациентки ранее исключались из соответствующих исследований [69, 70]. Генетическая диагностика также приобретает всё большее значение в этой популяции, учитывая доступность современных тестов для определения мутаций. У СКР пока немного известных мишеней для таргетной терапии, однако небольшое исследование 13 случаев СКР показало, что в 50% происходит амплификация Her2 [22, 81]. Появление Т-ДксД представляет собой первый целевой агент, специфичный для биомаркера, для пациентов с метастатическими или рецидивирующими формами опухолевого процесса.

## ПЕРСПЕКТИВЫ НА БУДУЩЕЕ

Проблемы, связанные с классификацией ВПЧ-зависимых и независимых АК, становятся всё более актуальными по мере развития персонализированных методов лечения. Примером служат продолжающиеся исследования терапевтических вакцин против

ВПЧ, которые рассматриваются как самостоятельное лечение или в комбинации с системными методами, такими как иммунотерапия [82–84]. Одно из исследований оценивает влияние вакцинации и хирургического вмешательства на раннюю стадию рака шейки матки [85]. Дифференциация лечения на основе статуса ВПЧ может способствовать более точной терапии ВПЧ-зависимых опухолей. Однако это может привести к тому, что больше внимания будет уделяться лечению ВПЧ-ассоциированного рака по сравнению с ВПЧ-независимыми случаями рака шейки матки. Исследования, посвящённые специфическим схемам лечения АК, в большинстве своём давали негативные результаты [86, 87]. Продолжаются исследования редких гистологических типов. Наблюдательное исследование СКР направлено на создание всестороннего клинико-патологического отчёта, включая молекулярное профилирование [88], в то время как регистрация нейроэндокринных карцином шейки матки поможет охарактеризовать лечение и исходы [89]. В настоящее время проводятся исследования второй фазы при GAC [90] и мелкоклеточной нейроэндокринной карциноме [91]. Учитывая растущую распространённость ВПЧ-независимых гистотипов, следует ожидать увеличения числа разрабатываемых методов лечения.

Иммунотерапия становится неотъемлемой частью клинической практики при лечении рака шейки матки. Ключевое исследование Keynote-826, посвящённое персистирующему, рецидивирующему/метастатическому раку шейки матки, показало, что добавление пембролизумаба к базовой терапии карбоплатином, паклитакселом с бевацизумабом или без него значительно увеличило PFS. Дополнительные клинические преимущества были зафиксированы при включении пембролизумаба в стандартные режимы лечения рака шейки матки, как показано в исследовании Keynote-18. Влияние на общую выживаемость остаётся предметом дальнейших исследований. ADC демонстрируют значительные перспективы в лечении рецидивирующего рака шейки матки. Тизотумаб ведотин при рецидивирующем/метастатическом раке шейки матки показал значительное улучшение общей выживаемости в случаях, которые раньше считались практически неизлечимыми, а большинство методов лечения носили паллиативный характер. Сейчас проводятся исследования, оценивающие его применение в составе комбинированной терапии с карбоплатином, что может уточнить его роль в качестве монотерапии или в сочетании с химиотерапевтическими средствами. Методы лечения, ориентированные на конкретные биомаркеры, такие как Her2-позитивный рак шейки матки, теперь доступны благодаря трастузумабу, что открывает новые возможности для лечения заболеваний высокого риска, которые ранее исключались из исследований пембролизумаба или тизотумаба ведотина. Остаются нерешёнными вопросы лечения 25% АК, которые не относятся к обычному типу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АК шейки матки представляет собой сложное и динамично развивающееся заболевание. Современные подходы к лечению основаны на разделении опухолей на ВПЧ-ассоциированные и ВПЧ-независимые, что помогает более точно классифицировать подтипы АК и адаптировать лечебные стратегии.

Для АК обычного типа разработаны алгоритмы лечения, учитывающие особенности морфологической картины, что позволяет проводить адекватную адъювантную терапию на ранних стадиях заболевания. Значительное продвижение в лечении связано с внедрением иммунотерапии и ADC в системную терапию. Однако успехи в лечении ВПЧ-независимых АК, таких как GAC, и других высокоагрессивных гистологических типов, остаются ограниченными, за исключением Her2-позитивных опухолей. Ретроспективные исследования указывают на различия в исходах онкологических заболеваний, новые данные о генетических мутациях могут открыть путь к более целенаправленному лечению в будущем, по мере перехода онкологии в эпоху прецизионной медицины. На сегодняшний день подходы к лечению эндоцервикальной АК остаются аналогичными методам, используемым для лечения плоскоклеточного рака.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.А. Дарахова, А.А. Жиляева — сбор и анализ литературных данных, научное редактирование рукописи; К.С. Саакян, М.М. Баранова — сбор и анализ литературных данных, написание рукописи; И.А. Мозгунов — анализ литературных данных, редактирование текста рукописи; И.А. Аккалаева — анализ данных, редактирование и утверждение текста; Д.А. Газаева, Л.А. Черепенникова, Х.Р. Яхаджиева — написание рукописи, извлечение и анализ литературных данных; Д.С. Тедеева, Д.И. Шелкунов, Р.В. Хасиева, М.С. Устюгова — анализ литературных данных, помощь в написании статьи, редактирование и утверждение финального варианта статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** D.A. Darakhova, A.A. Zhilyaeva: collection and analysis of literary data, scientific editing of the manuscript; K.S. Sahakian, M.M. Baranova: collection and analysis of literary data, writing the manuscript; I.A. Mozgunov: analysis of literary data, editing the text of the manuscript; I.A. Akkalaeva: data analysis,

editing and approval of the text; D.A. Gazaeva, L.A. Cherepennikova, H.R. Yahadzhieva: manuscript writing, extraction and analysis of literary data; D.S. Tedeeva, D.I. Shelkunov, R.V. Khasieva, M.S. Ustygova: analysis of literary data, assistance in writing the article, editing and approval of the final version of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Disclosure of interest.** The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Kulieva GZ, Mkrtchyan LS, Krikunova LI, et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). *Tumors of female reproductive system*. 2023;19(3):77–84. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84 EDN: ZISAVS
2. Usmanova LSh, Kuznetsov VV, Mustafina EA, et al. Clinico-morphological predictors and treatment outcomes in cervical stump cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(2):37–41. EDN: WRUZUT
3. Cohen CM, Wentzensen N, Castle PE, et al. Racial and ethnic disparities in cervical cancer incidence, survival, and mortality by histologic subtype. *J Clin Oncol*. 2023;41(5):1059–1068. doi: 10.1200/JCO.22.01424
4. Pan X, Yang W, Wen Z, et al. Does adenocarcinoma have a worse prognosis than squamous cell carcinoma in patients with cervical cancer? A real-world study with a propensity score matching analysis. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(6):e80. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e80
5. Kozachenko VP. Adenocarcinoma of the cervix uteri. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2017;6(1):76–80. doi: 10.17116/onkolog20176176-80 EDN: XXKXCN
6. Mkrtchiyan LS, Kiseleva VI, Krikunova LI, et al. Status and molecular genetic parameters of papillomavirus infection: individual characteristics and associative links with clinical and morphological factors of cervical cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2024;5(2):53–65. doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-2-6 EDN: QMHKDO
7. Xing B, Guo J, Sheng Y, et al. Human papillomavirus-negative cervical cancer: a comprehensive review. *Front Oncol*. 2021;10:606335. doi: 10.3389/fonc.2020.606335
8. Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology*. 2020;76(1):112–127. doi: 10.1111/his.13995
9. Stolnicu S, Hoang L, Zhou Q, et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and outcome in 59 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2023;42(3):259–269. doi: 10.1097/PGP.0000000000000921
10. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102–131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525
11. Teoh D, Musa F, Salani R, et al. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):869–878. doi: 10.1097/AOG.0000000000003761
12. Wang X, Bi Y, Wu H, et al. Oncologic and obstetric outcomes after conization for adenocarcinoma in situ or stage IA1 cervical cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):19920. doi: 10.1038/s41598-020-75512-9
13. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):129–135. doi: 10.1002/ijgo.12749
14. Wilbur D, Colgan T, Ferenczy A, et al. Glandular tumors and precursors. In: *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. P. 183–189.
15. Khokhlova SV, Kravets OA, Morkhov KYu, et al. Practical recommendations for the drug treatment of cervical cancer. Practical recommendations of RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors*. 2023;13(3S2-1):246–262. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-246-262 EDN: RDLARM
16. Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, et al. Clinical Outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC). *Am J Surg Pathol*. 2019;43(4):466–474. doi: 10.1097/PAS.0000000000001224
17. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology*. 2022;80(5):762–778. doi: 10.1111/his.14609
18. Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome. *J Clin Pathol*. 2019;72(5):347–353. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205632
19. Nishio S, Mikami Y, Tokunaga H, et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix — an aggressive tumor with a poor prognosis: a multi-institutional study. *Gynecol Oncol*. 2019;153(1):13–19. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.022
20. Yang J, Peng Y, Ding Y, et al. The clinicopathological and molecular characteristics of endocervical gastric-type adenocarcinoma and the use of claudin18.2 as a potential therapeutic target. *Mod Pathol*. 2024;37(10):100569. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100569
21. Pirog EC, Park KJ, Kiyokawa T, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: tumor with wide range of histologic appearances. *Adv Anat Pathol*. 2019;26(1):1–12. doi: 10.1097/PAP.0000000000000216
22. Giannella L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, et al. HPV-negative adenocarcinomas of the uterine cervix: from molecular characterization to clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15022. doi: 10.3390/ijms232315022
23. Grigoruk OG, Moskvina TA, Tsoy DA, et al. Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics. *Tumors of female reproductive system*. 2022;18(2):109–118. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118 EDN: MLGNYS
24. Liu Y, Shi X, Yang J, et al. Clinical features and prognostic factors of cervical clear cell adenocarcinoma: a

retrospective analysis of 74 cases from a tertiary hospital. *Technol Cancer Res Treat*. 2023;22:15330338221149297. doi: 10.1177/15330338221149297

**25.** Talia KL, Oliva E, Rabban JT, et al. Grading of endocervical adenocarcinomas: review of the literature and recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(Suppl 1):S66–S74. doi: 10.1097/PGP.0000000000000741

**26.** Alvarado-Cabrero I, Parra-Herran C, Stolnicu S, et al. The Silva pattern-based classification for HPV-associated invasive endocervical adenocarcinoma and the distinction between in situ and invasive adenocarcinoma: relevant issues and recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(Suppl 1):S48–S65. doi: 10.1097/PGP.0000000000000735

**27.** Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, et al. Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol*. 2016;29(9):1083–1094. doi: 10.1038/modpathol.2016.94

**28.** Protasova AE, Lyashchenko VA. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors. *Tumors of female reproductive system*. 2021;17(2):93–99. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99 EDN: XFYXXN

**29.** Obermair A, Asher R, Pareja R, et al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):249.e1–249.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.036

**30.** Felicelli C, Smith SH, Griffin B, et al. The Silva pattern-based classification for HPV-associated endocervical adenocarcinoma: a single institution concordance study of trainees and gynecologic pathologists. *Pathol Res Pract*. 2024;257:155311. doi: 10.1016/j.prp.2024.155311

**31.** Zyla RE, Dodington DW, Pakbaz S, et al. Assessment of interobserver agreement among gynecologic pathologists between three-tier versus binary pattern-based classification systems for HPV-associated endocervical adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2024;48(12):1522–1529. doi: 10.1097/PAS.0000000000002289

**32.** Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Cervical Cancer, Version 1.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(12):1224–1233. doi: 10.6004/jnccn.2023.0062

**33.** Ovodenko DL, Khabas GN, Kreinina YuM, et al. Laparoscopic extended hysterectomy in primary cervical cancer: treatment outcomes for female patients. *Medical Opponent*. 2021;(2):46–50. EDN: CXCTSW

**34.** Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(10):1317–1325. doi: 10.1136/ijgc-2021-002921

**35.** National Comprehensive Cancer Network. Cervical Cancer (Version 3.2024).

**36.** Plante M, Kwon JS, Ferguson S, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(9):819–829. doi: 10.1056/NEJMoa2308900

**37.** Theplib A, Hanprasertpong J, Leetanaporn K. Safety and prognostic impacts of ovarian preservation during radical hysterectomy for early-stage adenocarcinoma and adenosquamous cervical cancer. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5791381. doi: 10.1155/2020/5791381

**38.** Chen J, Wang R, Zhang B, et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):460.e1–460.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.023

**39.** Bizzarri N, Pedone Anchora L, Kucukmetin A, et al. Risk of ovarian recurrence after ovarian conservation in early-stage cervical cancer treated with radical surgery: A propensity match analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(8):2158–2165. doi: 10.1016/j.ejso.2021.04.009

**40.** Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895–1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395

**41.** Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1905–1914. doi: 10.1056/NEJMoa1804923

**42.** Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):639–643. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.027

**43.** Lushnikova PA, Sukhikh ES, Izhevsky PV, et al. Modern techniques for cervical cancer radiotherapy. *Creative surgery and oncology*. 2021;11(1):58–67. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-58-67 EDN: GYGYKT

**44.** Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(1):169–176. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019

**45.** Levinson K, Beavis AL, Purdy C, et al. Beyond Sedlis — a novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: an NRG/GOG ancillary analysis. *Gynecol Oncol*. 2021;162(3):532–538. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.06.017

**46.** Feng Y, Zhang Z, Lou T, et al. The safety of fertility preservation for microinvasive cervical adenocarcinoma: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(3):465–475. doi: 10.1007/s00404-018-4799-0

**47.** Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of gynaecological oncology/European Society for radiotherapy and Oncology/European Society of pathology guidelines for the Management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641–655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216

**48.** Chernyshova AL, Antipov VA, Kolomiets LA, et al. Experience of performing radical trachelectomy with uterine transposition in organ-preserving treatment of stage IB–II invasive cervical cancer. *Problems in Oncology*. 2021;67(1):85–90. doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-85-90 EDN: PLGZHV

**49.** Chernyshova AL, Antipov VA, Kolomiets LA, et al. The first experience of radical trachelectomy with uterine transposition in a patient with stage IB2 cervical cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;(3):204–209. doi: 10.18565/aig.2021.3.204-209 EDN: SKRIKP

**50.** Tsaousidis C, Kraemer B, Kommoss S, et al. Large conization-retrospective monocentric results for fertility

preservation in young women with early stage cervical cancer. *Reprod Sci*. 2022;29(3):791–799. doi: 10.1007/s43032-021-00807-9

**51.** Salvo G, Ramirez PT, Leitao MM, et al. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: international radical trachelectomy assessment study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):97.e1–97.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.029

**52.** Girda E, Randall LM, Chino F, et al. Cervical cancer treatment update: a society of gynecologic oncology clinical practice statement. *Gynecol Oncol*. 2023;179:115–122. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.10.017

**53.** Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1144–1153. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.063

**54.** Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154–1161. doi: 10.1056/NEJM199904153401503

**55.** Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1606–1613. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606

**56.** Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, McGehee R. Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2676–2680. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2676

**57.** Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339–1348. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339

**58.** Mileshkin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):468–482. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00147-X

**59.** Monk BJ, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(12):1334–1348. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5

**60.** Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 investigators. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10460):1321–1332. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7

**61.** Garcia-Duran C, Grau F, Villacampa G, Oaknin A. ATOMICC trial: a randomized, open-label, phase II trial of anti-PD1, dostarlimab, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(9):1196–1200. doi: 10.1136/ijgc-2022-003370

**62.** Roussy G. Trial Assessing the inhibitor of programmed cell death ligand 1 (PDL1) immune checkpoint Atezolizumab. 2024. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791

**63.** Mayadev JS. Atezolizumab before and/or with chemoradiotherapy in immune system activation in patients with node positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA cervical cancer. 2024.

**64.** Bugano D. Atezolizumab before and/or with chemoradiotherapy in immune system activation in patients with node positive stage IB2, II, IIIB, or IVA cervical cancer. 2024.

**65.** McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10462):1525–1535. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01438-7

**66.** Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170

**67.** Mukhtarulina SV, Maltsagova KhR, Rerberg AG, Novikova EG. Treatment of locally advanced cervical cancer using regional chemotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(1):53–58. doi: 10.17116/onkolog20231201153 EDN: OHOOIQ

**68.** Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748

**69.** Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. KEYNOTE-826 investigators. pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856–1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435

**70.** Song F, Jia M, Yu S, et al. PD-L1 expression and immune stromal features in HPV-independent cervical adenocarcinoma. *Histopathology*. 2021;79(5):861–871. doi: 10.1111/his.14435

**71.** Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(1):44–55. doi: 10.1056/NEJMoa2313811

**72.** Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O'Cearbhaill RE, et al. Tisotumab vedotin in combination with carboplatin, pembrolizumab, or bevacizumab in recurrent or metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5536–5549. doi: 10.1200/JCO.23.00720

**73.** Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):47–58. doi: 10.1200/JCO.23.02005

**74.** Itkin B, Garcia A, Straminsky S, et al. Prevalence of HER2 overexpression and amplification in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257976. doi: 10.1371/journal.pone.0257976

**75.** Shi H, Shao Y, Lu W, Lu B. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: correlation with clinical outcomes and the International endocervical adenocarcinoma criteria and classification. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(1):86–95. doi: 10.1002/cjp2.184

**76.** Ibragimova MK, Tsyganov MM, Churuksaeva ON, et al. Assessing survival rate of HPV-positive and HPV-negative cervical cancer patients. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(3-4):595–599. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-595-599 EDN: ULBRPN
**77.** Ehmann S, Sassine D, Straubhar AM, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: clinical outcomes and genomic drivers. *Gynecol Oncol*. 2022;167(3):458–466. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.10.003
**78.** Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch*. 2019;475(5):537–549. doi: 10.1007/s00428-019-02601-0
**79.** Xiao ML, Fu L, Ma FH, et al. Comparison of MRI features among squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma, usual-type endocervical adenocarcinoma and gastric adenocarcinoma of cervix. *Magn Reson Imaging*. 2024;112:10–17. doi: 10.1016/j.mri.2024.06.002
**80.** Kojima A, Shimada M, Mikami Y, et al. Chemoresistance of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix: a study of the sankai gynecology study group. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):99–106. doi: 10.1097/IGC.0000000000001145
**81.** Ueno S, Sudo T, Oka N, et al. Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):1084–1091. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182981bdc
**82.** Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, et al. Therapeutic VACcines for HPV-associated MALIgnancies. *Immunotargets Ther*. 2020;9:167–200. doi: 10.2147/ITT.S273327
**83.** Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns H, National Cancer I, PapiVax Biotech I. Safety and feasibility of TA-CIN vaccine in HPV16 associated cervical cancer. 2024.
**84.** Borcoman E, Lalanne A, Delord JP, et al. Phase Ib/II trial of tipapkinogene sovacivec, a therapeutic human papillomavirus16-vaccine, in combination with avelumab in patients with advanced human papillomavirus16-positive cancers. *Eur J Cancer*. 2023;191:112981. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112981
**85.** Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer — Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(5):649–666. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429
**86.** Look KY, Blessing JA, Michener CM, et al. Phase II evaluation of capecitabine in refractory nonsquamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(4):773–778. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01080.x
**87.** Turco LC, Pedone Anchora L, Fedele C, et al. Human papillomavirus independent status on pathologic response and outcomes in locally advanced cervical cancer managed with chemoradiotherapy followed by surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(4):489–497. doi: 10.1136/ijgc-2022-003940
**88.** Center MDAC. Clinicopathologic and ancillary testing of primary clear cell carcinoma of the cervix. 2024. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05046080?cond=Breast%20adenomyoepithelioma&rank=1
**89.** Salvo G, Flores Legarreta A, Ramalingam P, et al. Clinicopathologic characteristics, oncologic outcomes, and prognostic factors in neuroendocrine cervical carcinoma: a neuroendocrine cervical tumor registry study. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33(9):1359–1369. doi: 10.1136/ijgc-2023-004708
**90.** Shanghai Jiatan Pharmatech Co L. A study of WX390 combined with toripalimab in patients with advanced gastric-type endocervical adenocarcinoma with STK11 mutations. 2025.
**91.** Center MDAC. Phase II study of AK104 (Cadonilimab) for recurrent small cell neuroendocrine carcinomas of the cervix. 2025. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05063916?term=neuroendocrine%20cancer

## ОБ АВТОРАХ

*** Дарахова Диана Аслановна,** студент;
адрес: Россия, 362025, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40;
ORCID: 0009-0007-6032-652X;
e-mail: secretplace@internet.ru

**Жиляева Алина Артуровна,** студент;
ORCID: 0009-0004-7874-8251;
e-mail: zhilyaevaa15@gmail.com

**Саакян Кристина Самвеловна,** студент;
ORCID: 0009-0007-8917-1859;
e-mail: christina.saakyan2000@gmail.com

**Баранова Мария Михайловна,** студент;
ORCID: 0009-0007-2580-9075;
e-mail: baranovamaria.st@mail.ru

**Мозгунов Илья Алексеевич,** студент;
ORCID: 0009-0003-2665-2496;
e-mail: antipov_98@internet.ru

**Аккалаева Ирина Аслановна,** студент;
ORCID: 0009-0002-4721-1211;
e-mail: Irinaakkalaeva@gmail.com

**Газаева Диана Альбертовна,** студент;
ORCID: 0009-0001-4639-3538;
e-mail: gazaevadia@mail.ru

## AUTHORS' INFO

*** Diana A. Darakhova,** Student;
address: 40 Pushkinskaya st, Vladikavkaz, Russia, 362025;
ORCID: 0009-0007-6032-652X;
e-mail: secretplace@internet.ru

**Alina A. Zhilyaeva,** Student;
ORCID: 0009-0004-7874-8251;
e-mail: zhilyaevaa15@gmail.com

**Kristina S. Saakyan,** Student;
ORCID: 0009-0007-8917-1859;
e-mail: christina.saakyan2000@gmail.com

**Maria M. Baranova,** Student;
ORCID: 0009-0007-2580-9075;
e-mail: baranovamaria.st@mail.ru

**Ilya A. Mozgunov,** Student;
ORCID: 0009-0003-2665-2496;
e-mail: antipov_98@internet.ru

**Irina A. Akkalaeva,** Student;
ORCID: 0009-0002-4721-1211;
e-mail: Irinaakkalaeva@gmail.com

**Diana A. Gazaeva,** Student;
ORCID: 0009-0001-4639-3538;
e-mail: gazaevadia@mail.ru

**Черепенникова Людмила Андреевна,** студент;
ORCID: 0009-0008-2791-8037;
e-mail: cherepennikoval@yandex.ru

**Яхаджиева Хава Руслановна,** студент;
ORCID: 0009-0008-6768-7026;
e-mail: Yaxadzhieva.xava@bk.ru

**Тедеева Диана Сергеевна,** студент;
ORCID: 0009-0001-5347-1186;
e-mail: di.miracle@icloud.com

**Шелкунов Дмитрий Игоревич,** студент;
ORCID: 0009-0003-5242-8236;
e-mail: dshelkunov01@yandex.ru

**Хасиева Рамнат Вахтановна,** студент;
ORCID: 0009-0003-4237-9223;
e-mail: rkhasiyeva@mail.ru

**Устюгова Милена Сергеевна,** студент;
ORCID: 0009-0009-2385-6120;
e-mail: milka.ustyugova01@mail.ru

**Lyudmila A. Cherepennikova,** Student;
ORCID: 0009-0008-2791-8037;
e-mail: cherepennikoval@yandex.ru

**Khava R. Yakhadzhieva,** Student;
ORCID: 0009-0008-6768-7026;
e-mail: Yaxadzhieva.xava@bk.ru

**Diana S. Tedeeva,** Student;
ORCID: 0009-0001-5347-1186
e-mail: di.miracle@icloud.com

**Dmitri I. Shelkunov,** Student;
ORCID: 0009-0003-5242-8236;
e-mail: dshelkunov01@yandex.ru

**Ramnat V. Khasieva,** Student;
ORCID: 0009-0003-4237-9223;
e-mail: rkhasiyeva@mail.ru

**Milena S. Ustyugova,** Student;
ORCID: 0009-0009-2385-6120;
e-mail: milka.ustyugova01@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author