

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99



Социально-демографические и клинико-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки

А.Э. Протасова¹⁻⁴, В.А. Лященко¹¹ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;⁴ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 197372 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4/1**Контакты:** Анна Эдуардовна Протасова protasova1966@yandex.ru

В связи с наличием эффективных методов первичной профилактики и стратегий скрининга рак шейки матки является одним из потенциально предотвратимых злокачественных новообразований. Однако эпидемиологические тенденции к снижению заболеваемости раком шейки матки отмечаются только в развитых странах, в развивающихся странах показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки остаются высокими. При этом в большинстве случаев опухоль шейки матки выявляется на распространенных стадиях, что создает проблему поиска причин поздней первичной диагностики инвазивного рака шейки матки. В статье рассмотрены вопросы, касающиеся характеристик основных гистологических типов рака шейки матки с позиций клинико-морфологических и социально-демографических особенностей профилей пациенток с распространенными формами опухоли. Освещены современные представления о факторах, ассоциированных с поздней первичной диагностикой рака шейки матки на распространенных стадиях.

Ключевые слова: рак шейки матки, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, распространенные стадии**Для цитирования:** Протасова А.Э., Лященко В.А. Социально-демографические и клинико-морфологические особенности распространенных форм инвазивного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(2):93–9. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99.

Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors

A.E. Protasova¹⁻⁴, V.A. Lyashchenko¹¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;³V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;⁴AVA-PETER LLC; 4/1 Ilyushina St., Saint Petersburg 197372, Russia**Contacts:** Anna Eduardovna Protasova protasova1966@yandex.ru

Due to the availability of effective primary prevention methods and screening strategies, cervical cancer is one of the preventable malignancies. Death rates from cervical cancer remain high. Moreover, in most cases, the tumor is detected at advanced stages. It creates the problem of finding the reasons for the late primary diagnosis of invasive cervical cancer. The article discusses issues related to the characteristics of the main histological types of cervical cancer from the standpoint of the clinical, morphological and socio-demographic characteristics of the profiles of patients with advanced disease. The current understanding of the factors associated with late primary diagnosis of cervical cancer at advanced stages is highlighted.

Key words: cervical cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, advanced stages

For citation: Protasova A.E., Lyashchenko V.A. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with advanced forms of invasive cervical cancer and morphological features of their tumors. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):93–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-93-99.

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании этиологии и патогенеза рака шейки матки (РШМ), а также наличие сформировавшихся подходов к профилактике, диагностике и лечению, данное заболевание по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной онкогинекологии [1].

По данным исследования GLOBOCAN 2020, проведенного Международным агентством по изучению рака, в мире в 2020 г. РШМ был впервые диагностирован у 604 000 пациенток, зарегистрировано 342 000 случаев смертей от данного заболевания [2]. РШМ занимает 4-е место в мировой структуре онкологической заболеваемости женщин после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого. Наиболее высокие уровни заболеваемости и смертности приходится на страны Африки, а также Индию и Китай [3].

В России в 2019 г. РШМ был впервые диагностирован у 17 221 женщины, летальность на 1-м году с момента постановки диагноза составила 13,5 % [4]. РШМ в России занимает 5-е место (5,2 %) в структуре онкологической заболеваемости женщин, уступая раку молочной железы, новообразованиям кожи, раку тела матки и раку ободочной кишки, и 10-е место (4,7 %) в структуре причин онкологической смертности женщин. Важно отметить наличие тенденции к росту показателей заболеваемости и смертности от РШМ в России за последние 10 лет (с 2008 по 2018 г. показатель заболеваемости увеличился на 4,47 %, показатель смертности – на 2,84 %). Последние результаты анализа повозрастных данных показали прирост заболеваемости на 6,3 % в возрастных группах до 30 лет [5].

При этом опухоль шейки матки имеет визуальную локализацию. Разработаны и активно применяются в развитых странах методы первичной профилактики (вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), а также стратегии скрининга (цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, с 2014 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендовано также определение ДНК ВПЧ)). Учитывая длительный период развития опухоли от предраковых процессов (HSIL) и возможность их своевременного лечения, РШМ является одним из потенциально предотвратимых злокачественных новообразований. В то же время тенденция к снижению заболеваемости РШМ отмечается только в развитых странах. В развивающихся странах показатели заболеваемости и смертности от РШМ остаются высокими [2, 3].

Показатели 5-летней выживаемости при инвазивном РШМ в значительной степени зависят от стадии опухолевого процесса. По данным программы The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (2010–2016 гг.), показатель 5-летней выживаемости для ранних стадий РШМ составляет 92 %, в случае местного распространения опухоли снижается до 56 %, а при распространенном опухолевом процессе – до 17 %. При этом только 44 % опухолей шейки матки диагностируются на ранних стадиях. В 2019 г. в России 32,1 % опухолей шейки матки были выявлены на III–IV стадиях [4]. Высокая частота первичной диагностики инвазивного РШМ на распространенных стадиях опухолевого процесса и связанные с этим низкие показатели 5-летней выживаемости требуют более детального изучения социально-демографических и клиничко-морфологических особенностей распространенных форм инвазивного РШМ с целью выявления значимых факторов, ассоциированных с поздней диагностикой опухоли, а также поиска путей их минимизации.

Клинические особенности рака шейки матки распространенных стадий

Традиционно к местно-распространенным стадиям РШМ относили стадии IIB–IVA по классификации FIGO. Однако в настоящее время IB3, IIA2–IVA стадии (FIGO, 2019) расценивают как местно-распространенные. Опухоли, имеющие отдаленные метастазы, соответствуют распространенной стадии опухолевого процесса (IVB) [6].

Пациенток, у которых РШМ был впервые диагностирован на местно-распространенной или распространенной стадии, объединяет ряд клинических особенностей. Возрастные характеристики больных в различных исследованиях однородны. Средний возраст пациенток составляет 50–60 лет. Так, по данным исследования N. Dahiya и соавт. (2016), средний возраст пациенток на момент постановки диагноза РШМ на IIB–IVB стадиях составил 52 года [7]. Аналогичные данные представляют Т.С. Powell и соавт. (2018) [8]. Анализ S. Chopra и соавт. (2018) показал, что средний возраст пациенток с впервые выявленными распространенными формами РШМ, вошедших в исследование, составил 56 лет, а в работе М.Н. Jeong и соавт. (2019) средний возраст больных местно-распространенным РШМ составил 57 лет [9, 10].

В то время как на ранних стадиях инвазивный РШМ, как правило, протекает бессимптомно, распространенный опухолевый процесс сопровождается

рядом клинических признаков. Наиболее ранними клиническими проявлениями распространенных форм РШМ могут быть кровянистые «контактные» выделения из половых путей, а также обильные водянистые выделения из влагалища [11–13]. У женщин репродуктивного возраста возможно появление ациклических кровянистых выделений из половых путей, в постменопаузе также развиваются кровянистые выделения, которые могут носить периодический или постоянный характер [11]. При значительном местном распространении опухоли могут появляться жалобы на тазовые боли, дизурию, затруднения при дефекации, диспареунию [11, 13]. В запущенных случаях возможно выделение мочи или каловых масс из влагалища вследствие образования мочепузырно-вагинальных и ректовагинальных свищей [12]. По данным исследования N. Dahiya и соавт. (2016), среди пациенток с распространенными формами РШМ (IIВ–IVВ) наиболее частыми жалобами являлись выделения из влагалища (73,13 %), кровотечения в постменопаузе (55,10 %) и болевой синдром (44,77 %). Также у 56,72 % пациенток, участвовавших в исследовании, отмечалась анемия средней степени тяжести, у 7,46 % пациенток – тяжелая анемия. Особенности гинекологического анамнеза пациенток соответствуют известным факторам риска развития плоскоклеточного РШМ, таким как раннее начало половой жизни, большое число беременностей и родов в анамнезе [7].

Следует отметить, что одним из факторов, приводящих к позднему обращению пациенток за медицинской помощью и, как следствие, несвоевременной диагностике опухоли на распространенных стадиях, является неспособность женщин распознать имеющиеся симптомы или пренебрежение ими. Так, по данным исследования A.W. Lim и соавт. (2014), в котором проводился анализ причин поздней первичной диагностики симптомного инвазивного РШМ среди пациенток моложе 30 лет, такой тип поведения в большей степени был характерен для женщин моложе 25 лет по сравнению с более старшей возрастной группой (25–29 лет) (40 % против 15 % соответственно). При этом наиболее частым симптомом, не расцениваемым пациентками критически, стали выделения из половых путей [14].

Актуальной проблемой является РШМ распространенных стадий у ВИЧ-инфицированных женщин. Согласно классификации Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) инвазивный РШМ является СПИД-определяющим заболеванием (при подтверждении его наличия у ВИЧ-инфицированной пациентки констатируется стадия СПИД). Среди ВИЧ-инфицированных женщин РШМ чаще выявляется на поздних стадиях, протекает более агрессивно, часто рецидивирует после проведенного лечения и характеризуется худшими показателями выживаемости по сравнению с общей популяцией [15]. Так, по данным

К.М. Frida и соавт. (2016), среди ВИЧ-инфицированных женщин отмечалась более высокая частота диагностики распространенных (III, IV) стадий РШМ [16]. Отмечается, что у ВИЧ-инфицированных пациенток инвазивный РШМ возникает в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией [17].

Социально-демографические особенности

В ряде исследований анализируются социально-демографические особенности данных пациенток. Так, по данным F. Behnamfar и соавт. (2015), в ходе сравнения социально-демографических характеристик 55 пациенток, у которых РШМ был впервые диагностирован на ранних или распространенных стадиях, была отмечена связь поздней первичной диагностики опухоли с низким социально-экономическим статусом и низким уровнем образования пациенток, наличием зависимостей и курением у партнеров, а также отсутствием данных о выполнении рутинного цитологического исследования ранее [18]. Аналогичные данные представлены P. Dunyo и соавт. (2018): невыполнение программ цитологического скрининга было ассоциировано с возрастанием риска поздней диагностики инвазивного РШМ в 4 раза [19]. В исследовании D. Gyenwali и соавт. (2013) также отмечается преобладание в группе поздней первичной диагностики РШМ (стадии IIВ и выше) пациенток с низким уровнем образования (66 %) [20]. В анализе N. Dahiya и соавт. (2016) были выявлены аналогичные социально-демографические особенности профилей пациенток с распространенными (IIВ–IVВ) формами РШМ: большинство пациенток безграмотны (61,1 %); были замужем (73,3 %); не работали/были домохозяйками (97 %) [7].

В работе D. Gyenwali и соавт. (2013) указывается также на возможную роль некоторых дефектов в оказании медицинской помощи на этапе первичного звена, удлиняющих время до постановки правильного диагноза. Так, в 78,2 % случаев у пациенток с поздно диагностированными распространенными формами РШМ отмечалось отсутствие проведения осмотра шейки матки в зеркалах, в 90 % случаев – неправильная интерпретация симптомов при первом обращении за медицинской помощью [20]. Аналогичные дефекты оказания первичной медицинской помощи (отсутствие визуального осмотра шейки матки по данным медицинской документации) отмечаются A.W. Lim и соавт. (2014) [14].

Влияние морфологических особенностей опухоли на различия в профилях пациенток и прогноз заболевания

Наиболее распространенными гистологическими типами инвазивного РШМ являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома шейки матки. При этом на долю плоскоклеточных опухолей приходится 70–80 % случаев,

в то время как аденокарцинома диагностируется в 20–30 % случаев [6, 11]. Следует отметить, что активное внедрение и доступность программ цитологического скрининга в последнее десятилетие, особенно в развитых странах, позволили улучшить выявление предраковых заболеваний шейки матки, обеспечить их своевременное лечение и предотвратить развитие инвазивных форм заболевания [21]. Так, по данным анализа частоты встречаемости основных морфологических форм РШМ, проведенного Trent Cancer Registry в Англии с 1989 по 2009 г., доля инвазивного плоскоклеточного рака в общей структуре снизилась с 82,6 % в 1989 г. до 70,4 % в 2009 г. Напротив, доля аденокарцином шейки матки в общей структуре увеличилась с 13,2 % в 1989 г. до 22,1 % в 2009 г. [22]. Анализ О. Adegoke и соавт. (2012) (США) также демонстрирует снижение заболеваемости плоскоклеточным РШМ за период с 1973 по 2007 г. на 61,1 %, сопровождающееся ростом заболеваемости аденокарциномой шейки матки на 32,2 % [23]. Те же тенденции отмечаются в странах Европы, Южной Кореи [24]. Возможно, увеличение частоты выявления инвазивных аденокарцином шейки матки связано с меньшей эффективностью рутинного цитологического исследования в отношении предраковых изменений железистого эпителия и, соответственно, с отсутствием своевременного применения превентивных мер [7, 9]. Однако в развивающихся странах значительное преобладание плоскоклеточного РШМ сохраняется [3, 4].

Помимо плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки в Международной гистологической классификации РШМ ВОЗ (4-е издание, 2014 г.) выделяют другие эпителиальные формы опухоли. Наиболее распространенным типом опухолей из данной группы является железисто-плоскоклеточный рак [6, 11]. Доля железисто-плоскоклеточного рака в общей структуре заболеваемости инвазивным РШМ составляет около 10 % [25]. Однако в эпидемиологических оценках распространенности данного гистологического варианта опухоли шейки матки имеются существенные различия, обусловленные сложностями морфологической диагностики опухоли в точном соответствии с критериями железисто-плоскоклеточного рака Международной гистологической классификации РШМ ВОЗ (4-е издание, 2014 г.) [26].

Преобладающим гистологическим вариантом при распространенных формах РШМ, по данным различных исследований, является плоскоклеточный рак, что соответствует общим эпидемиологическим закономерностям преобладания плоскоклеточного РШМ в общей структуре заболеваемости над аденокарциномой, железисто-плоскоклеточным раком, а также другими более редкими гистологическими вариантами [7, 9, 10].

Существуют данные о различиях в генотипах ВПЧ в зависимости от гистологического варианта опухоли.

Так, в метаанализе N. Li и соавт. (2011), включившем 30848 случаев инвазивного РШМ, показано, что плоскоклеточный рак чаще ассоциирован с ВПЧ 16-го типа (59,3 % случаев), в то время как аденокарцинома — с инфицированием ВПЧ 18-го типа (36,8 % случаев) [27]. В группе аденокарцином чаще отмечаются ВПЧ-отрицательные опухоли [27, 28]. В настоящее время связи между развитием аденокарциномы шейки матки и инфицированием ВПЧ, а также различиям в клиническом течении заболевания и прогнозе, ассоциированным с данными морфологическими особенностями, уделяется большое внимание. В 2018 г. S. Stolnicu и соавт. была предложена новая гистологическая классификация The International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC), основанная, в отличие от Международной гистологической классификации РШМ ВОЗ, на наличии или отсутствии в опухоли морфологических признаков, указывающих на инфицирование ВПЧ (апикальные митотические фигуры, апоптотические тельца) [29].

Некоторые исследования указывают на существенные различия в профилях пациенток в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, по данным исследования S.D. Rozario и соавт. (2019), в котором оценивался ряд характеристик 1004 пациенток, имеющих диагноз инвазивного РШМ, в группах больных, у которых была диагностирована аденокарцинома, отмечены более поздний возраст первичной диагностики заболевания, более поздний возраст начала половой жизни, более высокий уровень образования, отсутствие беременностей и родов, отсутствие курения в анамнезе, в отличие от пациенток, страдающих плоскоклеточным раком, для которых отмечались противоположные параметры, традиционно рассматриваемые как типичные факторы риска развития опухоли [30]. Некоторые из данных корреляций (отсутствие курения, а также беременностей и родов в анамнезе) отмечены также в ряде крупных эпидемиологических исследований [31, 32]. Длительное использование оральных контрацептивов является фактором риска развития и плоскоклеточного РШМ, и аденокарциномы, однако в большей степени прием данных препаратов увеличивает вероятность развития именно аденокарциномы [33]. Выявление данных корреляций в группе пациенток с распространенными формами плоскоклеточного рака и аденокарциномы шейки матки требует проведения более масштабных исследований.

Данные о возможном влиянии гистологического типа опухоли на прогноз противоречивы, однако в некоторых исследованиях показано, что распространенные формы аденокарциномы шейки матки могут быть ассоциированы с худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с аналогичными стадиями плоскоклеточного рака. Так, в исследовании J. Jonska-Gmyrek и соавт. (2019) проводился

анализ общей и безрецидивной выживаемости для случаев местно-распространенного РШМ (стадии IIB, IIIA, IIIB) в зависимости от гистологического типа опухоли после лечения в объеме химиолучевой терапии и брахитерапии. Авторами было показано, что аденокарцинома шейки матки ассоциирована с худшими показателями общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с плоскоклеточным раком местно-распространенных стадий [34]. Схожие результаты были получены К.С. Yin и соавт. (2018) [35]. По данным исследования V. Galic и соавт. (2012), проведенного с использованием базы данных SEER (1988–2005 гг.), аденокарцинома шейки матки была ассоциирована с худшими показателями 5-летней выживаемости по сравнению с плоскоклеточным раком как на ранних, так и на распространенных стадиях [36]. Аналогичные результаты были получены К. Ну и соавт. (2018) [37]. Однако в исследовании К. Katanyoo и соавт. (2012) не было выявлено значимых различий в показателях выживаемости для местно-распространенных (IIB – IVA) стадий РШМ в зависимости от гистологического типа опухоли [38]. Схожие данные были получены P.G. Rose и соавт. (2015) [39]. Следует отметить, что в исследовании Т. Tian и соавт. (2020), проведенном с использованием базы данных SEER (2010–2015 гг.) для местно-распространенных стадий заболевания (IB3–IVA), также не было обнаружено значимых различий в показателях общей выживаемости пациенток, у которых была диагностирована аденокарцинома шейки матки, по сравнению с группой плоскоклеточного рака [40]. Таким образом, требуются дополнительные углубленные и более масштабные исследования вли-

яния гистологического типа опухоли на прогноз распространенных форм РШМ.

Заключение

В то время как в развитых странах отмечается тенденция к снижению заболеваемости плоскоклеточным РШМ и увеличение доли аденокарцином в общей структуре заболеваемости, в развивающихся странах уровни заболеваемости и смертности от РШМ остаются высокими, при этом преобладающим гистологическим вариантом опухоли остается плоскоклеточный рак.

В большинстве случаев РШМ выявляется на распространенных стадиях. В различных исследованиях в качестве факторов, ассоциированных с поздней первичной диагностикой РШМ, называется ряд социально-демографических особенностей, таких как низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования, невыполнение ранее рутинного цитологического исследования. Отмечаются некоторые особенности репродуктивного профиля (раннее начало половой жизни, большое число беременностей и родов). В некоторых работах несвоевременность выявления опухоли связывается с дефектами оказания медицинской помощи на этапе первичного звена. Требуется более детальное изучение клинко-морфологических и социально-демографических особенностей распространенных форм РШМ с целью выявления наиболее значимых факторов, ассоциированных с поздней диагностикой опухоли. Различия в профилях пациенток с распространенными формами РШМ в зависимости от гистологического типа опухоли также требуют дальнейшего уточнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И. Онкология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с. [Chissov V.I. Oncology: national guideline. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 576 p. (In Russ.)].
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;10.3322/caac.21660. DOI: 10.3322/caac.21660.
3. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. The Lancet Global Health 2020;8(2):e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Situation with cancer care in Russia in 2019. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (incidence and mortality). Eds.: Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.)].
6. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 1.2021 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
7. Dahiya N., Bachani D., Acharya A.S. et al. Socio-demographic, reproductive and clinical profile of women diagnosed with advanced cervical cancer in a Tertiary Care Institute of Delhi. J Obstet Gynaecol India 2017;67(1):53–60. DOI: 10.1007/s13224-016-0907-x.
8. Powell T.C., Dilley S.E., Bae S. et al. The impact of racial, geographic, and socioeconomic risk factors on the development of advanced-stage cervical cancer. J Low Genit Tract Dis 2018;22(4):269–73. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000421.
9. Chopra S., Gupta M., Mathew A. et al. Locally advanced cervical cancer: A study of 5-year outcomes. Ind J Cancer

- 2018;55(1):45–9.
DOI: 10.4103/ijc.IJC_428_17.
10. Jeong M.H., Kim H., Kim T.H. et al. Prognostic significance of pretreatment lymphocyte percentage and age at diagnosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with definite radiotherapy. *Obstet Gynecol Sci* 2019;62(1):35–45.
DOI: 10.5468/ogs.2019.62.1.35.
 11. Клинические рекомендации: Рак шейки матки. 2020 г. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. [Clinical guideline: cervical cancer. 2020. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>. (In Russ.)].
 12. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis, 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
 13. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4):iv72–83.
 14. Lim A.W., Ramirez A.J., Hamilton W. et al. Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *Br J Gen Pract* 2014;64(627):e602–10.
DOI: 10.3399/bjgp14X681757.
 15. Cancers in People with HIV and AIDS: Progress and Challenges. Ed. by R. Yarchoan. R Springer Science + Business Media, 2014. 389 p.
 16. Frida K.M., Atieno W.M.C., Habtu M. Socio-demographic factors associated with advanced stage of cervical cancer at diagnosis in Kenyatta National Hospital, Kenya: A cross sectional study. *J Cancer Sci Ther* 2017;9:554–61.
DOI: 10.4172/1948-5956.1000473.
 17. Chambuso R.S., Kaambo E., Stephan S. Observed age difference and clinical characteristics of invasive cervical cancer patients in Tanzania; A Comparison between HIV-positive and HIV-negative women. *J Neoplasm* 2017;2(3):16.
DOI: 10.21767/2576-3903.100025.
 18. Behnamfar F., Azadehrah M. Factors associated with delayed diagnosis of cervical cancer in Iran – a survey in Isfahan City. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(2):635–9.
DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.2.635.
 19. Dunyo P., Effah K., Udofia E.A. Factors associated with late presentation of cervical cancer cases at a district hospital: a retrospective study. *BMC Public Health* 2018;18(1):1156.
DOI: 10.1186/s12889-018-6065-6.
 20. Gyenwali D., Pariyar J., Onta S.R. Factors associated with late diagnosis of cervical cancer in Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4373–7.
DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.7.4373.
 21. Castanon A., Landy R., Sasieni P.D. Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix? *Int J Cancer* 2016;139(5):1040–5.
DOI: 10.1002/ijc.30152.
 22. Trent Cancer Registry, Profile of Cervical Cancer in England: incidence, mortality and survival, 2012. Available at: <http://www.ncin.org.uk>.
 23. Adegoke O., Kulasingam S., Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Women Health* 2002;21(10):1031–7.
DOI: 10.1089/jwh.2011.3385.
 24. Van der Horst J., Siebers A.G., Bulten J. et al. Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. *Cancer Med* 2017;6(2):416–23.
DOI: 10.1002/cam4.971.
 25. Perunovic B., Sunassee A., Askeland R. Adenosquamous carcinoma. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixadenosquamous.html>.
 26. Stolnicu S., Hoang L., Hanco-Bauer O. et al. Cervical adenosquamous carcinoma: detailed analysis of morphology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in 59 cases. *Mod Pathol* 2019;32(2):269–79.
DOI: 10.1038/s41379-018-0123-6.
 27. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128(4):927–35.
DOI: 10.1002/ijc.25396.
 28. Nicolás I., Marimon L., Barnadas E. et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2019;32(8):1189–96.
DOI: 10.1038/s41379-019-0249-1.
 29. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L. et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):214–26.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986.
 30. Rozario S.D., Silva I.F.D., Koifman R.J. et al. Characterization of women with cervical cancer assisted at Inca by histological type. *Revista de Saude Publica* 2019;53–88. DOI: 10.11606/s1518-8787.2019053001218.
 31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120(4):885–91.
DOI: 10.1002/ijc.22357.
 32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P., Beral V. et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118(6):1481–95. DOI: 10.1002/ijc.21493.
 33. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer – A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2020;247:163–75.
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014.
 34. Jonska-Gmyrek J., Gmyrek L., Zolciak-Siwinska A. et al. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer. *Curr Med Res Op* 2019;35(4):595–601.
DOI: 10.1080/03007995.2018.1502166.
 35. Yin K.C., Lu C.H., Lin J.C. et al. Treatment outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in a single institution: A propensity score matching study. *J Formos Med Assoc* 2018;117(10):922–31.
DOI: 10.1016/j.jfma.2018.07.002.
 36. Galic V., Herzog T.J., Lewin S.N. et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):287–91.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.012.
 37. Hu K., Wang W., Liu X. et al. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2018;13(1):249.
DOI: 10.1186/s13014-018-1197-5.
 38. Katanyoo K., Sanguanrungrasirikul S., Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):292–6.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.034.
 39. Rose P.G., Java J.J., Whitney C.W. et al. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):208–12.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.08.018.
 40. Tian T., Gong X., Gao X. et al. Comparison of survival outcomes of locally advanced cervical cancer by histopathological types in the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database: a propensity score matching study. *Infect Agents Cancer* 2020;15:33.
DOI: 10.1186/s13027-020-00299-3.

Вклад авторов

А.Э. Протасова, В.А. Лященко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.E. Protasova, V.A. Lyashchenko: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.