

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133



Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Ю.М. Трушук¹, О.В. Шpileва¹, Е.В. Денисов¹, И.В. Ларионова¹, Ж.А. Старцева¹, В.И. Чернов^{1,3}, Е.С. Марченко⁴, Т.Л. Чекалкин⁴, В.А. Антипов⁵, С.Э. Красильников⁶

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; Россия, 634050 Томск, пр. Ленина, 30;

⁴НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы; Россия, 634045 Томск, ул. 19-й Гвардейской дивизии, 17;

⁵Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Контакты: Алена Леонидовна Чернышова alacher@list.ru

В настоящее время существенно изменились подходы к выбору тактики лечения при раке шейки матки (РШМ). В современных рекомендациях лечения РШМ советуют избегать комбинации хирургического лечения и лучевой терапии, так как доказано, что при такой комбинации методов значительно увеличивается частота осложнений. Поэтому при планировании лечения больных РШМ с IB1–IIA1 следует избегать комбинации хирургического лечения и лучевой терапии.

В статье представлен анализ современных подходов к лечению начального, местно-распространенного и распространенного РШМ. Рассматриваются современные подходы к органосохраняющему лечению, в том числе с точки зрения расширения показаний для проведения трахелэктомии в составе комбинированного лечения. Рассмотрены вопросы целесообразности применения гипертермии и показания для этого вида лечения в комбинации с лучевой терапией. Представлен собственный взгляд на проблему в целом и возможные пути решения этой проблемы.

Ключевые слова: шейка матки, рак, хирургическое лечение, лучевая терапия, гипертермия, трахелэктомия, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трушук Ю.М. и др. Современные подходы к выбору тактики лечения у больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):128–33. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133.

Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, Yu.M. Trushchuk¹, O.V. Shpileva¹, E.V. Denisov¹, I.V. Larionova¹, Zh.A. Startseva¹, V.I. Chernov^{1,3}, E.S. Marchenko⁴, T.L. Chekalkin⁴, V.A. Antipov⁵, S.E. Krasilnikov⁶

¹Oncology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia;

³Tomsk National Research Polytechnic University; 30 Prospekt Lenina, Tomsk 634050, Russia;

⁴Research Institute of Medical Materials and Implants with Shape Memory; 1719-oy Gvardeyskoy Divizii St., Tomsk 634045, Russia;

⁵City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia;

⁶E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia

Contacts: Alena Leonidovna Chernyshova alacher@list.ru

Currently, approaches to the choice of treatment tactics for cervical cancer have changed significantly. According to the recommendations of ESGO (2018), RUSSCO (2020), the use of a combination of surgical treatment and radiation therapy significantly increases the incidence of complications. Therefore, when planning the treatment of patients

with IB1–IIA1, a combination of surgical treatment and radiation therapy should be avoided. The article presents an analysis of modern approaches to the treatment of initial, locally advanced and advanced cervical cancer. Modern approaches to organ-preserving treatment are considered, including the view from the point of view of expanding the indications for trachelectomy as part of combined treatment. The question of the expediency of using hyperthermia and indications for this type of treatment in combination with radiation therapy is considered. The author presents his own view of the problem as a whole and possible ways to solve this problem.

Key words: cervical cancer, surgical treatment, radiation therapy, hyperthermia, trachelectomy, organ-preserving treatment

For citation: Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Trushchuk Yu.M. et al. Modern approaches to the choice of treatment tactics in patients with cervical cancer. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(2):128–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-128-133.

Рак шейки матки (РШМ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований в структуре онкогинекологической патологии и занимает 4-е место по распространенности и смертности от онкологических заболеваний среди женщин после рака молочной железы, рака кожи и рака легких [1, 2]. Заболеваемость РШМ характеризуется постепенным ростом числа случаев с запущенным опухолевым процессом. Так, по данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), у каждой 4-й больной РШМ к моменту выявления опухоли имеются регионарные или отдаленные метастазы. Помимо этого, наблюдается тенденция к смещению пика заболеваемости РШМ в сторону более молодого возраста [3, 4]. Показатели 5-летней выживаемости у больных РШМ варьируют от 15 до 80 % и зависят от заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных при преинвазивном, микроинвазивном и стадии IA РШМ достигает 98 %, при IB стадии – 78–92 %, при II стадии – 54–68 %, при III стадии – 19,6–58,4 % [5, 6].

Перед тем как начать специальное лечение, необходимо проведение верификации и стадирования заболевания. Далее проводятся определение плана лечения и выбор метода. При начальных стадиях основным методом лечения является хирургический, при местно-распространенном процессе чаще используется комбинированный либо комплексный подход. Достаточно редко, преимущественно при невозможности проведения оперативного вмешательства, допустимо использование лучевой терапии (ЛТ) как самостоятельного метода [7].

Несмотря на проведение комбинированного лечения, чаще всего развитие рецидивов наблюдается в первые 24 мес после лечения и зависит преимущественно от стадии заболевания [7, 8]. Чем выше стадия, тем статистически значимо чаще возникают рецидивы [9, 10].

В настоящее время существенно изменились подходы к выбору лечения больных РШМ. Так, согласно рекомендациям ESGO (2018), RUSSCO (2020), комбинация хирургического лечения и ЛТ крайне нежелательна, так как ухудшает показатели безрецидивной выживаемости. Не рекомендуется при РШМ IB2–IIA2

стадий сочетать хирургический метод лечения и ЛТ. При этом возможно проведение химиотерапии (ХТ) в адьювантном и самостоятельном режимах [11].

При IA2 стадии РШМ рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме модифицированной расширенной экстирпации матки (тип ПВ) и тазовой лимфодиссекции либо, по показаниям, проведение радикальной трахелэктомии с тазовой лимфодиссекцией у больных репродуктивного возраста [9, 12].

При планировании лечения пациенток с IB1–IIA стадиями рекомендовано избегать комбинации хирургического лечения и ЛТ из-за статистически значимого увеличения частоты осложнений. В связи с этим перед врачом-онкологом встает проблема адекватного выбора метода лечения. Так, при IB1–IIA1 стадиях РШМ рекомендована модифицированная расширенная экстирпация матки (тип ПВ или C1), при этом уровень лимфодиссекции зависит от размера опухоли. В случаях, когда размер первичного опухолевого очага превышает 2 см, рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C). После получения планового гистологического заключения проводится оценка риска прогрессирования и, соответственно, определяется тактика последующего адьювантного лечения [13].

В группе высокого риска прогрессирования (инвазия опухоли в параметрий, метастазы в подвздошные лимфатические узлы, наличие опухолевых клеток по линии резекции) показана адьювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) (дистанционная ЛТ с введением цисплатина 1 раз в 7 дней в дозе 40 мг/м² во время ЛТ). Для группы промежуточного риска (при наличии лимфоваскулярной инвазии, при опухолевом очаге >4 см) рекомендуется только дистанционная ЛТ. Пациенткам с низким риском прогрессирования адьювантное лечение не показано [14].

Для больных РШМ с IB3–IIA2 стадиями с размером первичного очага >4 см возможны несколько вариантов лечения. Стандартом является ХЛТ по радикальной программе: сочетанная ЛТ с радиомодификацией цисплатином, при этом неоадьювантная полихимиотерапия не показана. Вторым вариантом лечения

больных этой группы является неоадьювантная ХТ с включением препаратов платины с последующей расширенной экстирпацией матки (тип III/C2), а 3-м возможным вариантом — хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) с последующей ЛТ в зависимости от состояния лимфатических узлов. При IIВ стадии рекомендованный стандарт — проведение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ с радиомодификацией цисплатином), при этом не показано проведение неоадьювантной полихимиотерапии. Альтернативный вариант лечения — проведение курсов неоадьювантной полихимиотерапии с последующим хирургическим лечением в объеме расширенной экстирпации матки (тип III/C2) [15].

Весьма важной особенностью РШМ является то, что общепринятое хирургическое лечение на начальных стадиях онкологического процесса приводит к необратимой утрате фертильности и, как следствие, ухудшению качества жизни молодых пациенток. Единственным методом органосохраняющего лечения инвазивного РШМ, вошедшим в международные стандарты лечения (NCCN, 2018), является радикальная трахелэктомия с тазовой лимфодиссекцией [16]. В настоящее время целым рядом исследователей доказана высокая онкологическая эффективность данного метода лечения.

В связи с этим становится актуальной разработка новых способов лечения с сохранением фертильности у данной категории больных. В исследованиях R. Ribeiro и соавт. (2019), Л.А. Чернышовой и соавт. (2016) представлен опыт проведения радикальной трахелэктомии с транспозицией матки в составе комплексного лечения больных РШМ IB–II стадий [17–19]. В работе предлагается проведение комбинации неоадьювантной ХТ, хирургического 2-этапного органосохраняющего вмешательства и курса сочетанной ЛТ по радикальной программе в различных вариациях, в том числе с применением интраоперационной ЛТ. На 1-м этапе хирургического вмешательства проводится радикальная трахелэктомия с транспозицией матки, 2-й этап является реконструктивно-пластическим и проводится после окончания ЛТ.

Это исследование наглядно показывает достаточно большие перспективы развития органосохраняющего направления в онкогинекологии в плане расширения показаний для сохранения репродуктивной функции при РШМ I–IIА стадий [18, 19].

При IIА–IV стадиях рекомендуется назначение ХЛТ по радикальной программе (сочетанная ЛТ с цисплатином 40 мг/м² 1 раз в 7 дней в течение всего курса ЛТ). В таком случае неоадьювантная полихимиотерапия не рекомендована. Согласно данным литературы, допускается хирургическое вмешательство при РШМ IIВ стадии в объеме модифицированной расши-

ренной экстирпации матки (тип III/C2) у пациенток низкого и промежуточного риска прогрессирования опухолевого процесса. У пациенток молодого возраста возможно проведение транспозиции яичников с целью сохранения овариального резерва [20–22].

Перспективным направлением и важным дополнением к проведению химиолучевого лечения у больных местно-распространенным РШМ является применение локальной гипертермии. Анализ литературы показал достоверно лучшие результаты лечения без увеличения частоты ранних и поздних нежелательных явлений. Эффективность использования локальной гипертермии основана на особенностях опухолевой ткани, которая обладает патологической сосудистой сетью с пониженной функцией вазорегуляторных механизмов. Опухоль более термочувствительна по сравнению со здоровыми тканями, таким образом, в процессе проведения сеансов гипертермии в опухоли из-за ослабленного внутриопухолевого кровотока происходит более быстрое достижение необходимой температуры по сравнению с неизменными тканями. Биологические эффекты локальной гипертермии во многом зависят от выбранного температурного режима и степени нарушения микроциркуляции в тканях. Увеличение температуры в опухолевой ткани влияет на процессы оксигенации, на обменные процессы в сторону их активации, активизирует доставку клеток иммунной системы (натуральных киллеров) в опухолевую ткань, а также на энергетический потенциал опухолевых клеток, что в конечном итоге приводит к блокированию митозов в клетках опухоли. Все эти эффекты приводят к повреждению опухолевой ткани и изменению ее устойчивости к другим внешним факторам, прежде всего таким как ионизирующее облучение и химиотерапевтические агенты. Важен и тот факт, что ХТ в условиях локальной гипертермии оказывает более выраженный эффект за счет улучшения доставки химиопрепаратов в ткани опухоли, так как в результате гипертермии происходит усиление противоопухолевого кровотока. При этом, помимо адресного поступления химиопрепаратов, при воздействии локальной гипертермии происходит термозависимая активация специфического и неспецифического трансмембранного транспорта лекарственных препаратов, что обусловлено дестабилизацией мембран и повышением мембранной проницаемости [23–25]. По данным литературы, локальная гипертермия повышает эффективность ХТ в 1,5–2,5 раза, что позволяет в ряде случаев снижать дозу химиопрепарата без ущерба для онкологической эффективности.

Что касается распространенных процессов РШМ (III–IV стадии), в этих случаях возможно проведение лимфаденэктомии с последующей ХЛТ по радикальной программе. В тех случаях, когда опухолевый процесс не перешел на стенку таза (РШМ IV стадии), альтернативой ХЛТ может быть радикальное

хирургическое вмешательство в объеме экзентерации малого таза.

Представленные особенности и разнообразие существующих подходов к лечению РШМ диктуют необходимость поиска новых диагностических прогностически значимых параметров прогноза течения заболевания. Поиск прогностически значимых клинико-морфологических и молекулярно-генетических критериев прогноза течения заболевания на этапах лечения и наблюдения является одним из актуальных направлений в современной онкологии и позволяет реализовать дифференцированный подход к выбору тактики лечения в каждом отдельном случае.

Изучение данных литературы показало, что многие молекулярные маркеры, связанные с апоптозом, ДНК-репарацией, пролиферацией, гипоксией, ангиогенезом и иммунной системой, были предложены для оценки ответа РШМ на ЛТ/ХЛТ и прогнозирования заболевания. Однако в настоящее время ни один из маркеров не используется в клинической практике из-за их низкой воспроизводимости и эффективности. По большей части это связано с ошибками в дизайне исследований, когда использовалась смешанная когорта, представленная пациентками, получавшими различную терапию: ЛТ, ХТ, ХЛТ. Исследование экспрессии потенциальных маркеров также проводилось в разные временные точки забора материала (до или после операции, до или после ХТ/ЛТ/ХЛТ), что дополнительно подтверждает низкую воспроизводимость и специфичность имеющихся маркеров.

Большинство исследований представлено в виде иммуногистохимического анализа какого-либо маркера в опухоли больных РШМ. Так, W. Wong и соавт. обнаружили, что среди пациенток с РШМ III стадии, которые получали ХЛТ, радиорезистентная группа имела значительно более высокий уровень экспрессии DLL4, регулятора Notch-сигналинга, по сравнению с радиочувствительной группой [25]. Иммунологические параметры также были описаны как предикторы ответа РШМ на ЛТ/ХЛТ и прогностические критерии. Так, пациентки, получавшие предоперационную ХЛТ, с низкой экспрессией CD8 (Т-лимфоциты) и CD163 (M2-макрофаги) чаще имели полный патологический ответ. Частота связанной с РШМ смертности была выше у пациенток с высокой экспрессией CD8 [26, 27].

Существуют работы, в которых поиск предиктивных и прогностических маркеров проводился с помощью высокопроизводительных методов. С помощью микроматриц были выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены между радиочувствительными и радиорезистентными опухолями шейки матки. Так, гены *ALDH1*, *RBP1*, *MAP3K2*, *GBL* и *RAB5C* гиперэкспрессировались в радиочувствительных, а *XRCC5* и *LDHA* – в радиорезистентных опухолях у пациенток с РШМ стадий IIB–IVB. На основании исследования

пациенток с РШМ стадий IIB–IVB предложена сигнатура из 300 генов, которая классифицировала случаи на устойчивые и чувствительные к радиотерапии [27]. С помощью протеомных микроматриц были обнаружены белки ERCC1, CD133, HER2, BCL2 и CAIX, экспрессия которых была связана с общей выживаемостью пациенток с РШМ стадий IIB–IV [28].

РНК-секвенирование позволило идентифицировать 4 гена (*MCM9*, *TP53BP1*, *POLR2F*, *SIRT6*), которые связаны с менее благоприятным исходом после адьювантной ЛТ у пациенток с HPV18+ РШМ по сравнению с пациентками с HPV16+ РШМ. Существенным недостатком данной работы было то, что пациентки разделялись только по статусу HPV18 и HPV16. В другом исследовании на основании данных РНК-секвенирования в сочетании с анализом профиля метилирования ДНК была разработана модель из 8 генов для прогнозирования выживаемости больных РШМ [29]. Однако в данной работе исследовательская группа была гетерогенной и включала пациенток с ЛТ и без нее.

Массовое параллельное ДНК-секвенирование позволило обнаружить, что мутации с потерей функции (LOF) в генах *PIK3CA* и *KMT2A-D* связаны с низкой выживаемостью без прогрессирования у больных РШМ. Однако в данном исследовании группа также была гетерогенной и включала пациенток без терапии, с гистерэктомией с последующей ХЛТ и с гистерэктомией после неoadьювантной ХТ. Более того, обнаруженные генетические нарушения не были ассоциированы с эффектом ЛТ. С помощью секвенирования единичных клеток РШМ IIA2 стадии была идентифицирована миссенс-мутация G430E в гене *NFKB1*, которая чаще встречалась в клетках после ЛТ [30]. Однако в данное исследование вошла только 1 пациентка.

Необходимо отметить, что на сегодняшний день отсутствуют эффективные молекулярно-генетические маркеры для пациенток с РШМ, что указывает на высокую актуальность исследований в данной области. В связи с этим целесообразным является проведение исследований, направленных на понимание механизмов радиочувствительности РШМ и прогрессирования заболевания в ответ на ЛТ. Помимо фундаментальной значимости, подобные исследования позволяют обнаружить прогностические маркеры у больных РШМ с целью персонализации и выбора тактики лечения для предотвращения развития рецидивов и отдаленных метастазов.

Таким образом, определение, изучение и анализ новых клинических, морфологических и молекулярно-генетических критериев течения РШМ позволят индивидуализировать подходы к выбору тактики лечения и, соответственно, улучшить показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости у больных РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, 2017. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 236 p. (In Russ.)].
2. Nezhat C., Roman R.A., Rambhatla A., Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril* 2020;113(4):685–703. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.003.
3. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии. *Проблемы репродукции* 2010;(1):103–7. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S., Shevchuk A.S. Functional and anatomical rehabilitation after radical abdominal trachelectomy. *Problemy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2010;(1):103–7. (In Russ.)].
4. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2011;(2):72–8. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Krasilnikov S.E. Organ-sparing treatment for invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2011;(2):72–8. (In Russ.)].
5. Lanowska M., Mangler M., Speiser D. et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:586–93.
6. Новикова Е.Г. Антипов В.А., Балахонцева О.С. Первый опыт применения вспомогательных репродуктивных технологий после радикальной абдоминальной трахелэктомии. *Российский онкологический журнал* 2012;(1):40. [Novikova E.G. Antipov V.A., Balakhontseva O.S. First experience of using assisted reproductive technologies after radical abdominal trachelectomy. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2012;(1):40. (In Russ.)].
7. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гонтер В.Э., Марченко Е.С. Новые хирургические аспекты органосохраняющего лечения у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трахелэктомии. *Вопросы онкологии* 2017;63(5):743–7. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gyunter V.E., Marchenko E.S. New surgical aspects of organ-sparing treatment in patients with invasive cervical cancer after radical trachelectomy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(5):743–7. (In Russ.)].
8. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А. и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2012;(3):28–33. [Chernyshova A.L., Lyapunov A.Yu., Kolomiets L.A. et al. Identification of sentinel lymph nodes during surgical treatment for cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;(3):28–33. (In Russ.)].
9. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:9. DOI: 10.1186/s40661-016-0030-9.
10. Hurria A., Levit L.V., Dale W. et al. Improving the evidence base for treating older adults with cancer: american society of clinical oncology statement. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3826–33. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.0319.
11. Население России до 2030 г.: демографические и функциональные прогнозы. Доступно по: http://www.demoscope.ru/weekly/znani/ns_09/acrobat/glava6.pdf. [Population of Russia up to 2030: demographic and functional prognosis. Available at: http://www.demoscope.ru/weekly/znani/ns_09/acrobat/glava6.pdf. (In Russ.)].
12. Colombo N., Preti E., Landoni F. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi33–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt353.
13. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2011;(2):72–8. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Krasilnikov S.E. Organ-sparing treatment for invasive cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2011;(2):72–8. (In Russ.)].
14. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усын Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. *Российский онкологический журнал* 2010;(1):23–5. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A. et al. Activity of proteasomes and level of growth factors in patients with kidney cancer, bladder cancer, and endometrial cancer. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2010;(1):23–5. (In Russ.)].
15. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Адипоциты и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):619–23. [Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Adipocytes and their receptors in patients with endometrial and colon cancer: association with invasion and metastasis. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(4):619–23. (In Russ.)].
16. Чернышова Л.А., Коломиец И.Г., Синилкин В.И. и др. Оптимизация подходов к выбору объема хирургического лечения у больных раком шейки матки (роль исследования сторожевых лимфоузлов). *Вопросы онкологии* 2016;62(6):807–11. [Chernyshova L.A., Kolomiets I.G., Sinilkina V.I. et al. Optimization of approaches to choosing an optimal surgery volume in patients with cervical cancer (role of sentinel lymph node assessment). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2016;62(6):807–11. (In Russ.)].
17. Ribeiro R., Baiocchi G., Tsunoda A.T. et al. Uterine transposition technique: update and review. *Minerva Ginecol* 2019;71(1):62–71. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04360-5.
18. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(4):64–8. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. et al. Activity of proteasomes and their subunits in patients with cervical hyperplasia and endometrial cancer. *Oukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;(4):64–8. (In Russ.)].
19. Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия: технические аспекты. *Вопросы онкологии* 2010;56(1):36–42. [Antipov V.A., Novikova E.G., Balakhontseva O.S., Shevchuk A.S. Radical abdominal trachelectomy: technical aspects. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2010;56(1):36–42. (In Russ.)].
20. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А. и др. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал* 2012;(3):28–33. [Chernyshova A.L.,

- Lyapunov A.Yu., Kolomiets L.A. et al. Identification of sentinel lymph nodes during surgical treatment for cervical cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2012;(3):28–33. (In Russ.).
21. Robova H. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery? *Current Oncol Rep* 2015;19(132):656–67.
22. Willows K., Lennox G., Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;3:9. DOI: 10.1186/s40661-016-0030-9.
23. Chernyshova A., Kolomiets L., Chekalkin T. et al. Fertility-sparing surgery using knitted tini mesh implants and sentinel lymph nodes: a 10-year experience. *J Invest Surg*. DOI: 10.1080/08941939.2020.1745965.
24. Laengsri V., Kerdpin U., Plabplueng S. et al. Маркеры рака шейки матки: эпигенетика и микроРНК. *Лаборатория Мед* 2018;(49):97–111. DOI: 10.1093/labmed/lmx080.
25. Wong W.L., Su X., Li X. et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
26. Choi Y.J., Moskowitz J.M., Myung S.K. et al. Cellular phone use and risk of tumors: systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8079.
27. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
28. Airik R., Schueler M., Airik M. et al. SDCCAG8 interacts with RAB effector proteins RABEP2 and ERC1 and is required for hedgehog signaling. *PLoS One* 2016;11(5):e0156081–e0156081. DOI: 10.1371/journal.pone.0156081.
29. Ye S., Song W., Xu X. et al. IGF2BP2 promotes colorectal cancer cell proliferation and survival through interfering with RAF-1 degradation by miR-195. *FEBS Lett* 2016;590(11):1641–50. DOI: 10.1002/1873-3468.12205.
30. Gouazé-Andersson V., Ghérardi M.-J., Lemarié A. et al. FGFR1/FOXM1 pathway: a key regulator of glioblastoma stem cells radioresistance and a prognosis biomarker. *Oncotarget* 2018;9(60):31637–49. DOI: 10.18632/oncotarget.25827.

Вклад авторов

А.Л. Чернышова: написание и оформление статьи;
Ю.М. Трушук, О.В. Шpileва: набор материала, работа с литературой;
И.В. Ларионова: обработка материала, анализ литературы;
Л.А. Коломиец, Ж.А. Старцева, С.Э. Красильников: концепция и оформление статьи;
В.И. Чернов, В.А. Антипов: анализ литературы;
Е.С. Марченко, Т.Л. Чекалкин, Е.В. Денисов: концепция статьи, анализ литературы.

Authors' contributions

A.L. Chernyshova: writing and formatting the article;
Yu.M. Truschuk, O.V. Shpileva: a set of materials, work with literature;
I.V. Larionova: processing of material, analysis of literature;
L.A. Kolomiets, Zh.A. Startseva, S.E. Krasilnikov: concept and design of the article;
V.I. Chernov, V.A. Antipov: analysis of literature;
E.S. Marchenko, T.L. Chekalkin, E.V. Denisov: concept of the article, analysis of literature.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Чернышова / A.L. Chernyshova: <https://orcid.org/0000-0002-8194-2811>
Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>
О.В. Шpileва / O.V. Shpileva: <https://orcid.org/0000-0003-0617-4688>
Е.В. Денисов / E.V. Denisov: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9755>
И.В. Ларионова / I.V. Larionova: <https://orcid.org/0000-0001-5758-7330>
Ж.А. Старцева / Zh.A. Startseva: <https://orcid.org/0000-0002-43457719>
В.И. Чернов / V.I. Chernov: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>
Е.С. Марченко / E.S. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>
Т.Л. Чекалкин / T.L. Chekalkin: <https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>
В.А. Антипов / V.A. Antipov: <https://orcid.org/0000-0003-3522>
С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

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.

Статья поступила: 25.06.2021. **Принята к публикации:** 15.07.2021.
Article submitted: 25.06.2021. **Accepted for publication:** 15.07.2021.