

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
**КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

**Новые подходы к диагностике и лечению рака шейки матки: перспективы и направления развития.**

**Автор: доцент кафедры Онкогематологии, Онкологии и радиологии к.м.н. Файзиев Ф.Ш, студентка 505-С группы 2-лечебного факультета ТГМУ Фархадова М.А.**

*Аннотация. Рак шейки матки является четвертым по распространенности видом рака у женщин во всем мире и приводит к более чем 300 000 смертей во всем мире. Возбудителем рака шейки матки является персистирующая инфекция, вызванная подтипами вируса папилломы человека высокого риска, а вирусные онкобелки E5, E6 и E7 взаимодействуют с факторами хозяина, вызывая и поддерживая злокачественный фенотип. Рак шейки матки - это заболевание, которое в значительной степени можно предотвратить, и выявление его на ранней стадии значительно повышает показатели выживаемости. С момента публикации доклада FIGO о раке за 2021 год был достигнут дальнейший прогресс в глобальных усилиях по достижению цели ВОЗ по ликвидации рака шейки матки с использованием трехкомпонентного подхода, включающего вакцинацию, скрининг и лечение. Действительно, в странах с высоким уровнем дохода, где действуют программы вакцинации и скрининга, это редкое заболевание. Вакцинация против ВПЧ в настоящее время включена в национальные программы более чем в 140 странах. В 80 странах применяются двухдозовые схемы вакцинации, а в 60 странах - однократовые схемы вакцинации. Скрининг значительно продвинулся вперед благодаря более широкому внедрению тестирования на ВПЧ, включая возможность самостоятельного отбора проб, портативные устройства для скрининга и лечения, а также внедрение искусственного интеллекта. Точность диагностики повышается с помощью иммуногистохимии и анализа рецепторов. Хирургическое лечение инвазивного рака претерпевает революцию благодаря возможности консервативной хирургии на самых ранних стадиях, что сводит к минимуму осложнения и побочные эффекты и обеспечивает возможность сохранения фертильности. Тем не менее, это заболевание является смертельным для женщин в странах с низким и средним уровнем дохода, у которых из-за ограниченности ресурсов заболевание часто прогрессирует и не поддается лечению. Варианты лечения включают хирургические вмешательства, химиотерапию и/или лучевую терапию как по отдельности, так и в комбинации. В этом обзоре описывается возникновение и прогрессирование рака шейки матки, а также подробно обсуждаются преимущества и проблемы, с которыми приходится сталкиваться ,*

*в том числе вопросы паллиативного лечения и улучшения качества жизни, а также результаты недавних клинических исследований.*

*Вступление. Во всем мире рак шейки матки по-прежнему остается одной из наиболее распространенных форм рака среди женщин, занимая четвертое место по распространенности после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. По оценкам GLOBOCAN 2022, во всем мире было зарегистрировано около 662 301 новых случаев рака шейки матки, при этом ежегодно происходило 348 874 смертельных случая. 1 Большинство новых случаев заболевания и смертей (примерно 85% и 90% соответственно) приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, где этот вид рака занимает третье место по распространенности среди женщин. Хотя, по прогнозам, это число будет увеличиваться во всем мире, ожидается, что рост будет происходить преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода, поскольку они в настоящее время сталкиваются с наибольшими проблемами в борьбе с бременем рак. Единственным наиболее важным этиологическим фактором рака шейки матки является заражение вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ).*

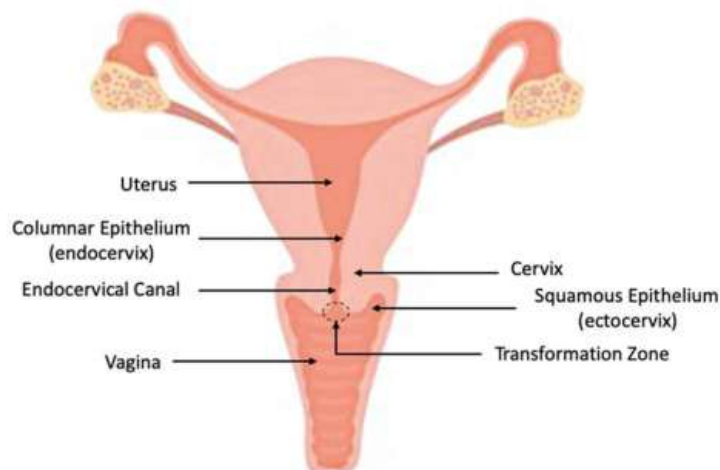
*Действительно, персистирующая инфекция типами ВПЧ высокого риска является причиной до 99,7% случаев рака шейки матки]. Связь между ВПЧ и раком шейки матки была установлена за последние 30 лет на основании обнаружения ВПЧ 16-го типа в ткани рака шейки матки Харальдом Цур Хаузенем. По оценкам, ВПЧ поражает около 291 миллиона женщин во всем мире, причем особенно высокая распространенность наблюдается у женщин моложе 25 лет. По оценкам, распространенность ВПЧ среди женщин с нормальной цитологией во всем мире составляет 11,7%, но существуют значительные географические различия: страны Африки к югу от Сахары имеют самую высокую распространенность ВПЧ (24,0%) . Страны Африки к югу от Сахары также имеют высокое бремя ВИЧ-инфекции: более 70% всех ВИЧ-инфицированных в мире проживает в странах Африки к югу от Сахары. Действительно, у ВИЧ-инфицированных риск развития рака шейки матки в 6 раз выше, чем у населения в целом. Кроме того, в исследовании, проведенном в Южной Африке в период с 2001 по 2009 год, рост заболеваемости раком шейки матки можно было бы объяснить увеличением числа случаев ВИЧ-инфекции, наблюдавшихся в этот период. Более того, увеличение числа ВИЧ-инфицированных женщин, получающих антиретровирусную терапию, приводит к увеличению продолжительности жизни, и поэтому они должны проходить адекватное обследование, поскольку у них более высокий риск развития рака шейки матки .*

*Анатомические особенности. Шейка матки - это самая нижняя часть матки, представляющая собой цилиндрическую структуру, состоящую из стромы и эпителия. Эктоцервикс, выступающий во влагалище, выстлан плоским эпителием. Эндоцервикальный канал, который проходит от внутреннего зева к наружному,*

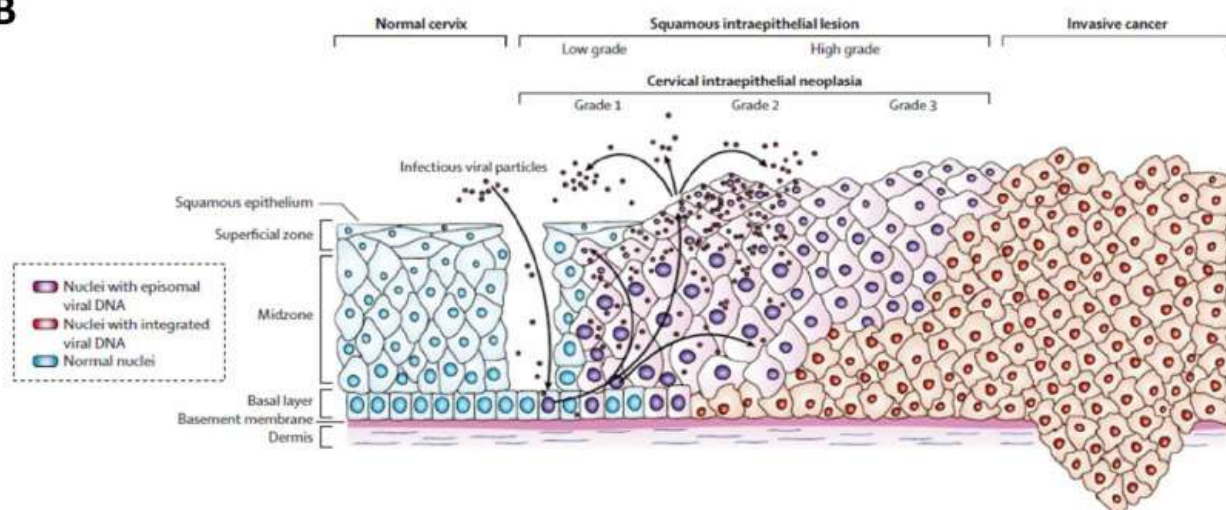
*выстлан цилиндрическим эпителием. Почти все случаи рака шейки матки происходят из экто- или эндоцервикальной слизистой оболочки в зоне трансформации, области шейки матки между старым и новым плоскоклеточно-поясничным соединением.*

*Возникновение и прогрессирование рака шейки матки. Рак шейки матки возникает в шейке матки, которая представляет собой узкое отверстие, ведущее в матку, и соединяется с влагалищем через эндоцервикальный канал (рис. 1А) [20]. Шейка матки делится на эктоцервикс и эндоцервикс, и в то время как эктоцервикс покрыт многослойными плоскими эпителиальными клетками, эндоцервикс состоит из простых цилиндрических эпителиальных клеток. Цилиндрический эпителий слизистой оболочки цервикального канала вблизи перехода в многослойный плоский эпителий дополняется слоем резервных клеток, где они располагаются в несколько слоев и формируют в ряде случаев незрелый метапластический эпителий. У самого стыка метапластический эпителий состоит из большого числа клеток и отличается тенденцией к формированию слоев. Резервные клетки расположены под цилиндрическим эпителием на базальной мембране, а также под многорядным эпителием переходной зоны. Большинство исследователей признаются бипотентные свойства резервных клеток, т.е. возможность их дифференцировки в многослойный плоский или цилиндрический эпителий под влиянием различных факторов (Василевская Л.Н. и др., 1987; Kashimura M., 1980; и др.). Многослойный плоский и столбчатый эпителий образует плоскоколумбовое соединение в эндоцервикальном канале. Область, где эти области встречаются, называется “зоной трансформации”, которая состоит из метапластического эпителия, заменяющего цилиндрический эпителий эндоцервикса. Эта зона является наиболее вероятным местом развития рака шейки матки, поскольку она является основным местом предраковой трансформации в результате персистирующей ВПЧ-инфекции (рис. 1А). Существует два основных гистологических подтипа рака шейки матки: плоскоклеточный рак (ПКК) и аденокарцинома. В то время как ПКК развивается из аденокарцинома возникает из плоских клеток эктоцервикса и составляет примерно 75% случаев рака шейки матки, а аденокарцинома возникает из железистых клеток, которые продуцируют слизь в эндоцервиксе. Поскольку SCC является основным подтипом, в этом обзоре основное внимание будет уделено описанию его прогрессирования (рис. 1В).*

**A**



**B**



Эпидемиология ВПЧ. Рак шейки матки является редким, долговременным результатом персистирующей инфекции нижних отделов половых путей одним из примерно 17 типов ВПЧ высокого риска (hrHPV), которые признаны “необходимой” причиной заболевания. 2, 3 Персистирующая ВПЧ-инфекция определяется по повторному обнаружению одной и той же типоспецифичной ДНК ВПЧ в течение 6-12 месяцев. Более 80% женщин, проходящих обследование, со временем заражаются по крайней мере одной инфекцией, вызванной ВПЧ, что свидетельствует о его повсеместном распространении и легкости передачи. Примерно 90% случаев заражения ВПЧ излечиваются в течение 2 лет, и только примерно 10% из них сохраняются. 4 Именно эти женщины подвержены риску развития предраковых поражений шейки матки. На ВПЧ 16-го и 18-го типов приходится 78% случаев рака шейки матки, в то время как на ВПЧ 31-го, 33-го, 45-го, 52-го и 58-го типов приходится еще 18%.

Профилактика и раннее выявление рака шейки матки. Знание эпидемиологии ВПЧ и его роли в возникновении рака привело к разработке двух основных стратегий

*профилактики и раннего выявления, а именно: (1) первичной профилактики путем вакцинации против ВПЧ; и (2) вторичной профилактики путем скрининга и лечения предраковых поражений.*

*ВОЗ выступила с глобальной инициативой по ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения, установив прагматичный порог ликвидации в четыре случая на 100 000 женщин. Для достижения этой цели к 2030 году ВОЗ предложила трехкомпонентную стратегию вмешательства 90-70-90.*

- 90% девочек полностью вакцинированы вакциной против ВПЧ к 15 годам;*
- 70% женщин прошли скрининг с использованием высокоэффективного теста в возрасте от 35 до 45 лет; и*
- 90% женщин с поражениями шейки матки получают соответствующее лечение и уход (лечение предраковых и инвазивных форм рака).*

*Вакцинация против ВПЧ была начата в 2006 году. В настоящее время доступны три типа профилактических вакцин против ВПЧ, которые можно применять девочкам и мальчикам в возрасте от 9 лет для профилактики предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища и заднего прохода, вызванных типами ВПЧ: двухвалентные вакцины против ВПЧ 16 и ВПЧ 18; четырехвалентные вакцины против ВПЧ 6 и ВПЧ 18. 11 (для аногенитальных бородавок) в дополнение к ВПЧ 16 и ВПЧ 18; и неавалентная вакцина второго поколения, предназначенная для пяти дополнительных типов ВПЧ: 31, 33, 45, 52 и 58. Все вакцины представляют собой рекомбинантные вакцины, состоящие из вирусоподобных частиц (VLP), и не являются инфекционными, поскольку не содержат вирусной ДНК. В декабре 2022 г. ВОЗ дополнительно пересмотрела предыдущие рекомендации по дозировке, включив в них рекомендацию о приеме одной или двух доз в возрасте до 20 лет, не рекомендованную на официальном сайте. 10 Для основной целевой группы в возрасте от 9 до 14 лет, а также для лиц в возрасте от 15 лет и старше рекомендуется схема приема одной или двух доз (через 0 и 6-12 месяцев). Лица в возрасте от 21 года и старше должны получать две дозы. Пациенты с ослабленным иммунитетом должны получить три дозы препарата (через 0, 1-2 и 6 месяцев).*

*На популяционном уровне имеются доказательства эффективности вакцинации против ВПЧ с точки зрения снижения распространенности типов ВПЧ, аногенитальных бородавок и серьезных аномалий шейки матки (CIN2+), вызванных*

типами вакцин, среди молодых женщин, а также некоторые доказательства перекрестной защиты от невакцинируемых типов. 16 Систематический обзор и мета-анализ с участием 60 миллионов человек, за которыми наблюдали в течение 8 лет после вакцинации, показали, что через 5-8 лет после вакцинации значительно снизились следующие показатели: (1) распространенность ВПЧ 16 и 18 на 83% (относительный риск [ОР] 0,17, 95% ДИ 0,11–0,25) у девочек в возрасте 13-19 лет и на 66% (ОР 0,34, 95% ДИ 0,23–0,49) у женщин в возрасте 20-24 лет; (2) распространенность ВПЧ 31, 33 и 45 на 54% (ОР 0,46, 95% ДИ 0,33–0,66) у девочек в возрасте 13-19 лет; (3) аногенитальные бородавки на 67% (ОР 0,33, 95% ДИ 0,24–0,46) у девочек в возрасте 15-19 лет, на 54% (ОР 0,46, 95% ДИ 0,36–0,60) у женщин в возрасте 20-24 лет и на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,53–0,89) у женщин в возрасте 25 лет–

*Вторичная профилактика рака шейки матки путем раннего выявления и лечения предраковых состояний*

*Скрининг является важной стратегией в глобальной борьбе с раком шейки матки. Хотя вакцинация против ВПЧ направлена на профилактику неоплазии шейки матки путем предотвращения заражения ВПЧ, скрининг направлен на раннее выявление распространенных предраковых поражений шейки матки, таких как CIN высокой степени и аденокарцинома in situ (AIS), и эффективное их лечение для предотвращения инвазивного рака и снижения смертности от рака шейки матки. Поэтому это будет оставаться приоритетом в профилактике рака шейки матки в течение нескольких десятилетий. Обзор и обобщенный анализ программ скрининга на рак шейки матки и оценок охвата с учетом возрастных особенностей в 202 странах и территориях по всему миру выявили рекомендации по скринингу шейки матки в 139/202 (69%) странах и территориях. 22 Цитологическое исследование было основным скрининговым тестом в 109/139 (78%) странах, при этом в 48/139 (35%) странах был рекомендован первичный скрининг на ВПЧ. Визуальный осмотр с использованием уксусной кислоты (VIA) был наиболее рекомендуемым тестом в условиях ограниченных ресурсов. По оценкам, в 2019 году охват женщин в возрасте 30-49 лет во всем мире составил 36% за всю их жизнь. По оценкам, 1,6 миллиарда (67%) из 2,3 миллиарда женщин в возрасте 20-70 лет, включая 662 миллиона (64%) из 1,0 миллиарда женщин в возрасте 30-49 лет, никогда не проходили обследование на рак шейки матки. Неравенство было очевидным из того факта, что 133 миллиона (84%) из 158 миллионов женщин в возрасте от 30 до 49 лет, проживающих в странах с высоким уровнем дохода, хотя бы раз в жизни проходили скрининг, по сравнению со 194 миллионами (48%) из 404 миллионов женщин в странах с уровнем дохода выше среднего, что составляет 34 миллиона 34 миллиона (9%) из 397 миллионов женщин в странах СНГ и только 8 миллионов (11%) из 74 миллионов в странах с низким уровнем дохода. Регулярное проведение цитологического скрининга привело к существенному снижению риска*

*развития рака шейки матки у женщин с ВИЧ-инфекцией; однако для компенсации низкой чувствительности необходимы повторные обследования, что требует больших затрат ресурсов и неосуществимо в условиях нехватки ресурсов. В большинстве руководств женщинам в возрасте после 25-30 лет рекомендуется проходить скрининг каждые 5 лет с переменными конечными точками в 64-74 года. ВОЗ рекомендует проводить скрининг только два раза в жизни в возрасте 35 и 45 лет с проверенным тестом на ВПЧ. 5 В условиях нехватки ресурсов было доказано, что даже однократный пожизненный скрининг на ВПЧ полезен. 28 В контексте вакцинированных групп населения, у которых наблюдается снижение числа случаев инфицирования ВПЧ, первичный скрининг на ВПЧ будет решением, поскольку его более высокая прогностическая ценность позволяет увеличить интервалы между скрининговыми обследованиями. Разумное сочетание вакцинации против ВПЧ и скрининга обладает огромным потенциалом для ликвидации рака шейки матки в обозримом будущем.*

Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) поставила диагноз.

### Definition

IA	Инвазивная карцинома, диагностируемая только с помощью микроскопии, с максимальной глубиной инвазии <5 мм.
IA1	Измеренная инвазия стромы в глубину <3 мм.
IA2	Измеренная инвазия стромы в глубину ≥3 мм и <5 мм.
IB	Клинически видимое поражение, ограниченное шейкой матки, или микроскопическое поражение, превышающее IA2.
IB1	Инвазивная карцинома с глубиной проникновения в строму ≥5 мм и наибольшим размером <2 см.
IB2	Инвазивная карцинома ≥2 см и наибольшим размером <4 см.
IB3	Инвазивная карцинома наибольшего размера ≥4 см.
II	Карцинома шейки матки распространяется за пределы матки, но не на стенки малого таза или нижнюю треть влагалища.
IIA	Опухоль без параметрической инвазии или с вовлечением нижней трети влагалища.
IIA1	Клинически видимое образование наибольшего размера менее 4 см с вовлечением менее двух третей верхней части влагалища.
IIA2	Клинически видимое образование наибольшего размера более 4 см с вовлечением менее двух третей влагалища.

### Definition

IIВ	Опухоль с параметрической инвазией, но не до стенки малого таза.
III	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или поражает нижнюю треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку, и/или поражает тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы.
IIIА	Опухоль поражает нижнюю треть влагалища, не распространяясь на стенку малого таза.
IIIВ	Опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вызывает гидронефроз или нефункционирующую почку.
IIIС	Опухоль поражает тазовые и/или парааортальные лимфатические узлы, независимо от размера и распространенности опухоли.
IV	Опухоль проникает в слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (доказано биопсией) и/или выходит за пределы малого таза.
IVА	Опухоль распространилась на соседние органы малого таза.
IVВ	Опухоль распространилась на отдаленные органы.

*Диагностика и обследование рака шейки матки. Микроинвазивное заболевание*

*Диагноз стадий IA1 и IA2 ставится на основании микроскопического исследования биоптата конуса, полученного методом конизации по LLETZ или холодным ножом, который включает в себя все очаги поражения. Это также может быть сделано на образцах после трахелэктомии или гистерэктомии. Глубина проникновения не должна превышать 3 мм или 5 мм от основания эпителия, соответственно.*

*Необходимо обратить внимание на LVSI, который не влияет на стадию, но может повлиять на план лечения. Границы биопсии конуса должны быть отрицательными для выявления заболевания. Если границы биопсии являются положительными для инвазивного рака, пациента относят к стадии IB1. 37.*

*В случае видимых поражений для постановки диагноза, как правило, достаточно пункционной биопсии, однако, если она неудовлетворительна, может потребоваться биопсия в виде небольшой петли или конуса. Клиническая оценка является первым шагом в определении стадии. Этапирование по FIGO 2018 позволяет использовать любой из методов визуализации в соответствии с имеющимися ресурсами, например, ультразвук, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), для получения дополнительной информации о размере опухоли, состоянии узлов и местном или системном распространении. МРТ является лучшим методом рентгенологической оценки первичных опухолей размером более 10 мм. 38 Однако, как было показано, ультразвуковое исследование также обладает*

высокой диагностической точностью в руках специалистов. 39 Следует учитывать методiku, используемую при определении стадии, для дальнейшей оценки. Визуализация может выявить дополнительные прогностические факторы, которые могут помочь в выборе наиболее подходящего метода лечения.

Для выявления узловых метастазов размером более 10 мм ПЭТ-КТ более точна, чем КТ и МРТ, с ложноотрицательными результатами в 4-15% случаев. 40 В районах с высокой распространенностью туберкулеза и воспалительных процессов, особенно в районах, эндемичных по ВИЧ, крупные лимфатические узлы не обязательно являются метастазирующими. Врач может принять решение о проведении визуализации или, по возможности, может использовать тонкоигольную аспирацию или биопсию для исключения метастазов. Это особенно актуально на поздних стадиях, когда хирургическая оценка состояния парааортальных лимфатических узлов с использованием малоинвазивной хирургии или лапаротомии может быть использована для адаптации лечения в зависимости от степени заболевания. Сообщалось, что хирургическое исключение поражения парааортальных лимфатических узлов лучше коррелирует с прогнозом, чем только рентгенологическое исключение.

*Лечение.* Лечение рака шейки матки в основном включает хирургическое вмешательство или лучевую терапию, а химиотерапия является ценным дополнением. В последние годы иммунотерапия стала альтернативой, особенно при рецидивах заболевания.

*Хирургическое лечение.* В настоящее время виды хирургических вмешательств, выполняемых для лечения рака шейки матки, включают тотальную гистерэктомию, радикальную гистерэктомию, процедуру петлевого электрохирургического иссечения (LEEP), конизацию, трахелэктомию и криохирургию [39]. Выбор хирургического вмешательства в значительной степени зависит от стадии заболевания и степени его распространения (рис. 2) [52]. Тотальная гистерэктомия с сальпингоофорэктомией или без нее (удаление одного или обоих яичников) остается методом выбора для женщин, завершивших деторождение. Радикальная гистерэктомия чаще всего применяется при более крупных поражениях раком шейки матки (размером до 4 см) и включает в себя полную резекцию матки, шейки матки, параметрия и манжетки верхней части влагалища [51]. Результаты исследования "Лапароскопический подход к лечению рака шейки матки" (LACC) показали, что радикальная гистерэктомия, выполненная с помощью лапароскопии, связана с повышенной частотой рецидивов, потерей фертильности и потенциальной дисфункцией мочевыводящих путей в долгосрочной перспективе.

*Поэтому радикальная гистерэктомия открытым способом является предпочтительным методом, особенно при опухолях размером более 2 см. Женщинам детородного возраста с ранней стадией заболевания требуется более консервативный подход к лечению, а операции, сохраняющие фертильность, включают ЛЕЕР, конизацию и трахелэктомию [51]. ЛЕЕР использует тонкую проволоку для удаления аномальных тканей из шейки матки и может проводиться под местной анестезией в недорогих клинических условиях, например, в медицинских учреждениях. При конизации из шейки матки удаляется конусообразный клин, включающий зону трансформации и либо весь эндоцервикальный канал, либо его часть, что требует госпитализации и значительно более высоких затрат [51]. Радикальная трахелэктомия включает в себя удаление шейки матки, окружающих тканей (параметрия) и верхней части влагалища, которое выполняется вагинальными, лапароскопическими или роботизированными методами.*

*Лучевая терапия использует высокоэнергетические рентгеновские лучи и является основным методом лечения рака шейки матки [3,6]. В настоящее время для лечения рака шейки матки используются три вида лучевой терапии: наружная лучевая терапия (EBRT), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) и брахитерапия (внутренняя лучевая терапия). Превосходные диагностические инструменты, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), также улучшили оценку первичной опухоли, степени инвазии опухоли и метастазирования, что еще больше улучшило планирование лучевой терапии [3,6]. Вкратце, EBRT направляет высокоэнергетические лучи излучения извне организма в опухоль и является наиболее распространенной формой лучевой терапии, используемой для лечения рака.*

*Несмотря на то, что у 68,3% пациенток с раком шейки матки IIА-IIIВ стадии наблюдается полный ответ, у 20-50% женщин лучевая терапия сама по себе не может контролировать прогрессирование местнораспространенного заболевания [56,57]. Для повышения эффективности лучевой терапии ее часто применяют в сочетании с химиотерапией, особенно при больших поражениях раком шейки матки (более 4 см в ширину).*

*Химиотерапия является неотъемлемой частью стандартной схемы лечения рака шейки матки и обычно назначается в качестве вспомогательной терапии после операции, когда неблагоприятные прогнозные характеристики опухоли увеличивают риск рецидива заболевания, в сочетании с лучевой терапией, как упоминалось ранее, и в качестве самостоятельного лечения местнораспространенных заболеваний. Наиболее эффективным средством, которое использовалось в течение последних трех десятилетий для лечения рака шейки матки, является химиотерапевтический препарат на основе платины цисплатин [59]. Однако, несмотря на первоначальную реакцию пациента на цисплатин, часто сообщается о повышении резистентности во время курса*

лечения, что снижает эффективность дополнительных химиотерапевтических препаратов на основе платины второй линии [60]. Впоследствии исследования показали, что комбинирование цисплатина с другими препаратами потенциально более эффективно, чем лечение одним препаратом [59,61]. Действительно, исследование, проведенное Лонгом и соавт. (2005), показало, что в то время как частота ответа только на цисплатин составляла 20%, в сочетании с топотеканом частота ответа увеличилась до 39%. Это приводит к значительному и клинически значимому увеличению средней продолжительности жизни.

Химиотерапия также часто сочетается с лучевой терапией (химиолучевая терапия) и в основном применяется при местнораспространенном раке шейки матки. Этот режим направлен на снижение рецидивов заболевания, но может привести к нежелательным явлениям и хронической заболеваемости.

Систематический обзор и мета-анализ показали, что химиолучевая терапия улучшает общую выживаемость без прогрессирования и снижает риск местных и отдаленных рецидивов рака шейки матки. Наконец, паллиативная химиотерапия используется для улучшения качества жизни и облегчения симптомов заболевания, хотя она не может эффективно уменьшить размер опухоли [65,66]. Открытие и разработка новых и усовершенствованных методов лечения также важны с точки зрения множественной лекарственной устойчивости раковых клеток, что влияет на успех химиотерапии.

Перспективы лечения рака шейки матки на будущее. Иммунотерапия рака шейки матки. Иммунотерапия, при которой воздействуют на онкопротеины ВПЧ, была исследована в качестве нового метода лечения рака шейки матки, и она показала большие перспективы. Преимуществом этого метода лечения является то, что он специфически воздействует на диспластические предраковые и злокачественные эпителиальные клетки шейки матки, которые экспрессируют онкопротеины ВПЧ. Этот подход получил широкое распространение и привел к нескольким лабораторным и клиническим достижениям, включая разработку вакцин, блокад/ингибиторов контрольных точек и адаптивной Т-клеточной терапии рака шейки матки. Эти методы иммунотерапии имеют разную эффективность, и многие из них проходят клинические испытания

На сегодняшний день были проведены клинические испытания различных фаз ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) и лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs), при раке шейки матки с улучшенной клинической эффективностью, и эти терапевтические средства обобщены в таблице 2. ICIs функционируют путем высвобождения иммуносупрессивных тормозов, включая programmed death 1 (PD-1), его лиганды programmed death ligand 1 (PD-L1) и programmed death ligand 2 (PD-L2), а также цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4). PD-L1 экспрессируется на поверхности из антигенпрезентирующих

клеток и TIL, и, как предполагается, играет роль в инициации и персистенции ВПЧ-инфекции,

Immunotherapy	Specific Target	Therapeutic Agent	CIN/Cervical cancer Stage	Outcomes
Vaccines	HPV-16 E7 fusion protein	ADXS 11-001 (bacterial) [154,155]	Advanced/persistent/recurrent	Значительная клиническая активность с наблюдаемой длительной выживаемостью, реакцией опухоли и стабилизацией рецидивов заболевания по сравнению с существующим химиотерапевтическим средством цисплатином.
	HPV-16 E6 and E7 peptide	TA-HPV (viral) [156,157]	Progressive	Хорошо переносимая вакцинация индуцировала ВПЧ-специфические цитотоксические Т-лимфоциты у 13,8–37,5% пациентов, а у 27,6–37,5% пациентов развились ВПЧ-специфические реакции с вероятным терапевтическим эффектом.
		SGN-00101 [158]	High-grade CIN	Индуцированный регресс поражения, который коррелировал с иммунным ответом, свидетельствовал о повышенной иммуногенности.
	HPV-16 E7 HLA-A2* restricted peptide	ZYC101a [159]	High-grade CIN	Препарат хорошо переносился всеми пациентами и способствовал снижению CIN на 2/3 у женщин моложе 25 лет.
	Plasmid targeting HPV-16/18 E6 and E7	VGX-3100 [160]	CIN2/3 associated with HPV-16/HPV-18	Первая терапевтическая вакцина, продемонстрировавшая эффективность против CIN2/3, ассоциированного с ВПЧ-16 и -18. Эритема значительно чаще встречалась в группе VGX-3100 (78,4%) по сравнению с контрольной группой (57,1%).
Immune checkpoint inhibitors (ICIs)	PD-1/PD-L1 <sup>b</sup>	Pemrolizumab [78,79]	PD-L1 positive tumours	Обладает эффективной противоопухолевой активностью и улучшенным профилем токсичности.
		Nivolumab [80]	Advanced/recurrent	Требует дальнейшего изучения, поскольку у обследованных пациентов не было выявлено никаких новых сигналов безопасности.
		Cemiplimab [161]	Recurrent/metastatic	Продemonстрирована клиническая польза и профиль безопасности, сопоставимые с таковыми при применении других ингибиторов PD-1 у пациентов с резистентностью/непереносимостью дублетов платины и таксана.
		Balstilimab [162]	Recurrent/metastatic	Это привело к значимой и длительной клинической активности и приемлемой безопасности.
	CTLA4 <sup>c</sup>	Ipilimumab [83]	Metastatic/locally advanced/recurrent	Не вызвал существенной реакции со стороны опухоли у пациента.
		<i>Following chemoradiation (CRT):</i> Ipilimumab	Metastatic/locally advanced/recurrent	Экспрессия PD-1 значительно увеличилась в подгруппах Т-клеток после CRT и была сохранена или увеличена после лечения ипилимумабом. Это лечение значительно расширило популяции центральных и эффекторных Т-клеток памяти.

		umab [84]		
Adoptive T cell therapy (ACT)	Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs)	LN-145 TIL [70]	Recurrent/persistent/metastatic	Приемлемый профиль безопасности и эффективности, что приводит к 44%-ному объективному ответу и 89%-ному контролю заболевания у пациенток, ранее лечившихся от рака шейки матки.
		LN-145 TIL + IL-2 [73]	Recurrent/persistent/metastatic	Результатов пока нет.
		Young TIL [88]	Metastatic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma	Объективные результаты лечения опухоли у 3/9 пациентов с длительной и полной регрессией. Реактивность Т-клеток, которым была проведена инфузия, на ВПЧ положительно коррелировала с клиническими результатами и оставалась значительной даже через 1 месяц после лечения.

подавляя активность Т-клеток. Это редко наблюдается в нормальной ткани шейки матки, даже если она находится рядом с CIN или раковыми клетками. Из-за высокой связи ВПЧ-инфекции с раком шейки матки PD-1 или его лиганды являются хорошими мишенями для блокады, поскольку они могут препятствовать ингибирующему взаимодействию PD-1/PD-L1 и восстанавливать опосредованное Т-клетками уничтожение]. Одобренные FDA препараты ICI, нацеленные на PD-1/PD-L1, включают пембролизумаб, который эффективен при солидных опухолях рака шейки матки с положительным PD-L1, и ниволумаб, который используется для лечения метастатического и рецидивирующего рака шейки матки. Рецептор белка контрольной точки CTLA-4 подавляет иммунную систему, негативно регулируя активацию Т-клеток, и, следовательно, ингибируя ее, позволяет Т-клеткам реагировать на опухолевые клетки и проявлять противоопухолевый иммунитет]. Неудивительно, что блокада CTLA-4, как было показано, позволяет организму преодолевать подавление иммунитета, связанное с раком, вызванным ВПЧ. Действительно, ипилимумаб, гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на CTLA-4, вызывало значительную иммунную активацию в периферической крови, хотя и не вызывало значительного опухолевого ответа у пациенток с раком шейки матки]. Однако лечение ипилимумабом после химиолучевой терапии само по себе усиливало противоопухолевый ответ при раке шейки матки, что позволяет предположить, что эта потенциальная комбинация может обеспечить желаемый иммунологический эффект у пациентов с высоким риском рецидива заболевания]. Комбинация ингибиторов рецепторов PD-1 и CTLA-4, таких как ниволумаб и ипилимумаб соответственно, продемонстрировала длительную клиническую активность при рецидивирующем или метастатическом раке шейки матки, независимо от статуса PD-L1.

*Таргетная терапия при раке шейки матки. Химиотерапевтические препараты убивают как раковые клетки, так и нормальные, быстро делящиеся клетки, что приводит к изнурительным побочным эффектам, таким как анемия и алопеция. Таргетная терапия специально разработана для ингибирования молекул, чаще всего белков, которые специфически экспрессируются раковыми клетками и отвечают за контроль роста, пролиферации и распространения рака. Поэтому ожидается, что таргетная терапия будет иметь повышенную эффективность и уменьшит побочные эффекты по сравнению с современными методами химиотерапии, поскольку она обладает более высокой специфичностью к раковым клеткам, чем к нормальным клеткам. Растущее понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе рака шейки матки, позволило исследователям идентифицировать факторы, вовлеченные в онкогенные пути, которые являются потенциальными терапевтическими мишенями. Это особенно важно для пациенток с метастатическим или рецидивирующим раком шейки матки, поскольку их прогноз особенно неблагоприятен. Таргетная терапия также направлена на устранение механизмов лекарственной устойчивости опухоли, поскольку это является ключевой задачей в современной парадигме лечения.*

#### *Генетические подходы к лечению рака шейки матки*

*Новые данные показали, что новые системы редактирования генома и генетические подходы, которые способны удалять гены E6 и E7 ВПЧ, являются многообещающими стратегиями лечения рака шейки матки. Некоторые примеры включают кластеризованный белок Cas9, ассоциированный с короткими палиндромными повторами с регулярными промежутками (CRISPR/Cas9), и систему РНК-интерференции (RNAi).*

*Заключение. Рак шейки матки представляет собой значительное глобальное бремя и остается серьезной терапевтической проблемой, особенно в странах СНГ, где ресурсы ограничены, а современные методы лечения зачастую недоступны. Поэтому важно, чтобы все страны поддержали резолюцию, принятую Всемирной Ассамблеей здравоохранения в 2020 году, в которой содержится призыв к “Ликвидации рака шейки матки” к 2030 году путем достижения следующих 3 целей: (1) Вакцинация против ВПЧ 90% девочек к 15 годам, (2) скрининг 70% женщин на 35 лет, а затем 45 лет с высокоэффективными тестами и (3) лечение 90% предраковых поражений и ведение 90% случаев инвазивного рака [151]. Кроме того, современные методы лечения рака шейки матки связаны с изнурительными побочными эффектами и устойчивостью опухоли к лекарственным препаратам, и, несмотря на значительный прогресс в использовании комбинированной терапии для повышения эффективности лечения одним препаратом, по-прежнему остро ощущается необходимость в новых и*

*усовершенствованных методах лечения рака шейки матки. Некоторые примеры альтернативных методов лечения рака шейки матки, которые были изучены, включают иммунотерапию, таргетную терапию и генетические подходы, такие как CRISPR/Cas9 и RNAi. Хотя эти методы лечения демонстрируют все более многообещающие результаты, многие из них остаются на стадии исследований и являются дорогостоящими альтернативами. Подход, который может привести к быстрому и экономически эффективно созданию лекарств, заключается в выявлении коммерчески доступных противоопухолевых препаратов, нацеленных на факторы организма-хозяина, которые взаимодействуют с онкопротеинами ВПЧ, в частности Е6 и Е7, которые способствуют прогрессированию рака шейки матки. Эта стратегия, сочетающая целевой подход с перепрофилированием лекарств, привлекательна тем, что по сравнению с традиционными противораковыми препаратами она позволяет выявлять более эффективные препараты со значительно меньшими побочными эффектами, а поскольку известны их профили безопасности, ожидается, что они будут быстро внедрены в клинические испытания.*

## Литература

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55:244-265. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. Lancet. 2024;404(10451):435-444. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis. 1999;180:1415-1423. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5. Lycke KD, Steben M, Garland SM, et al. An updated understanding of the natural history of cervical human papillomavirus infection—clinical implications. Am J Obstet Gynecol. 2025;232(5):453-460. doi: 10.1016/j.ajog.2025.02.029 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
6. World Health Organization . Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. WHO; 2020. Accessed December 17, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> [Google Scholar]

7. Lei M, Zhao C, Zhao Y, Li J, Wei L. Immunogenicity, safety and efficacy of human papillomavirus vaccine: data from China. *Front Immunol.* 2024;14:1112750. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Sharma H, Parekh S, Pujari P, et al. Immunogenicity and safety of a new quadrivalent HPV vaccine in girls and boys aged 9-14 years versus an established quadrivalent HPV vaccine in women aged 15-26 years in India: a randomised, active-controlled, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24:1321-1333. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC. Information Centre on HPV and cancer (HPV information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary Report. March 10, 2023. Accessed December 2, 2024. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
10. World Health Organization . Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Wkly Epidemiol Rec No 50.* 2022;97:645-672. [[Google Scholar](#)]
11. World Health Organization . HPV Dashboard. Accessed December 21, 2024. [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard)
12. Kreimer AR, Watson-Jones D, Kim JJ, Dull P. Single-dose human papillomavirus vaccination: an update. *JNCI Monogr.* 2024;67:313-413. Accessed December 21, 2024. <https://academic.oup.com/jncimono/issue/2024/67> [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Malvi S, Esmay PO, Muwonge R, et al. A prospective cohort study comparing efficacy of 1 dose of quadrivalent human papillomavirus vaccine to 2 and 3 doses at an average follow up of 12 years postvaccination. *JNCI Monogr.* 2024;67:317-328. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. World Health Organization . Safety of HPV vaccines. Accessed December 21, 2024. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/safety/>
15. Torella M, Marrapodi MM, Ronsini C, et al. Risk of premature ovarian insufficiency after human papillomavirus vaccination: a PRISMA systematic review and meta-analysis of current evidence. *Vaccine.* 2023;11(1):140. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Drolet M, Benard E, Perez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394:497-509. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Lei J, Ploner A, Elfstrom M, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1340-1348. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]