

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЯХ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Аристова А.С., Гуляева И.Л.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь,
e-mail: asaristova@mail.ru

Рак шейки матки входит в число часто диагностируемых злокачественных опухолей женской половой системы. Многие факторы способствуют развитию болезни, но основным, приводящим к развитию заболевания, является заражение вирусом папилломы человека. Вирус изменяет геном человека в эпителии шейки матки, тем самым угнетая способность организма к подавлению образования опухолей. Для человека, наиболее канцерогенны ВПЧ-16 и ВПЧ-18, которые вызывают рак шейки матки чаще остальных типов вируса папилломы человека во всем мире. Выявление предраковых поражений может предотвратить прогрессирование процесса до рака шейки матки. В настоящее время для раннего обнаружения заболевания используются множество современных методов скрининга и диагностики рака шейки матки. Было выявлено, что поражения, которые диагностируются как CIN 2-3 степени, являются предшественниками рака шейки матки. Лечение чаще всего носит комплексный характер, включающий хирургические методы, химиотерапию, иммунотерапию, облучение, что позволяет увеличить выживаемость пациенток и улучшить качество их жизни. Лучшим методом профилактики этого онкологического заболевания является вакцинирование, которое способно защитить организм от наиболее часто встречаемых форм вируса папилломы человека и значительно снизить заболеваемость раком шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, вакцинация, скрининг рака шейки матки, лечение, профилактика

MODERN CONCEPTION OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, MAIN DIRECTIONS OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF CERVICAL CANCER

Aristova A.S., Gulyaeva I.L.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Perm, e-mail: asaristova@mail.ru

Cervical cancer is one of the most commonly diagnosed malignant tumors of the female reproductive system. Many factors contribute to the development of the disease, but the main one leading to the development of the disease is infection with the human papillomavirus. The virus will alter the human genome in the cervical epithelium, thereby inhibiting the body's ability to suppress tumor formation. For humans, the most carcinogenic HPV-16 and HPV-18, which cause cervical cancer more often than other types of the human papillomavirus worldwide. Identification of precancerous lesions can prevent the progression of the process to cervical cancer. Currently, many modern methods of screening and diagnosis of cervical cancer are used for early detection of the disease. It has been shown that lesions diagnosed as grade 2-3 CIN are precursors of cervical cancer. Treatment is most often complex, including surgical methods, chemotherapy, immunotherapy, radiation, which can increase the survival rate of patients and improve their quality of life. The best method for preventing this cancer is vaccination, which can protect the body from the most common forms of the human papillomavirus and significantly reduce the incidence of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, vaccination, cervical cancer screening, treatment, prevention

Несмотря на разработку методов ранней диагностики (скрининга) и лечения, а так же весьма хорошо изученные этиологию и патогенез заболевания, рак шейки матки (РШМ) – второе по распространенности онкологическое заболевание у женщин после рака груди. В РФ в 2017 г. зарегистрирована 17587 больная РШМ. Летальность на первом году – 14,3% [1]. Хотя, в отличие от других видов рака, его в некоторой степени можно предотвратить с помощью ранней диагностики и вакцинации. В 2018 году был опубликован анализ статических данных, в котором представлены сведения о том, что процент заболеваемости раком шейки матки в РФ выросло на 2% за период 2010-2017 годы [2]. Основным причинным

фактором рака шейки матки являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого риска, которые также ассоциированы с другими аногенитальными видами рака, а также с небольшой долей рака головы и шеи. Более 99% случаев рака шейки матки у человека связаны с ВПЧ, передаваемыми половым путем [3]. Имеющиеся в настоящее время профилактические вакцины, ингибирующие инфицирование подмножеством ВПЧ высокого риска, обещают снизить заболеваемость раком шейки матки у будущих поколений женщин. Стоит отметить, что в последние годы из-за отсутствия эффективных методов профилактики/скрининга заболеваемость раком шейки матки все еще растет в развивающихся странах.

Патофизиология рака шейки матки

Основное место в развитии рака шейки матки занимает заражение ВПЧ, при этом двумя основными условиями риска представляются хроническая инфекция ВПЧ высокого риска (HR) и неэффективный клиренс вируса. Исследования показали, что ВПЧ HR меняет очередности генома, что существенно влияет на физиологию женщины и приводит к отчетливым клиническим проявлениям [4]. Цитологические исследования выявили низкодифференцированные плоскоклеточные интраэпителиальные поражения до двух лет после клиренса инфекции у некоторых женщин. Инфекция ВПЧ в эпителии шейки матки приводит к изменениям генома человека, что приводит к угнетению всевозможных факторов, подавляющих опухоль, с одной стороны, и к aberrантному функционированию разнообразных факторов, способствующих формированию опухоли, с другой. Наиболее часто встречающимся проявлением продуктивного воздействия ВПЧ являются множественные папиллярные выросты, папилломы и кондиломы, основой которых является фибринозная ткань, покрытая плоским многослойным эпителием. Результатом трансформирующего действия ВПЧ могут быть внутриэпителиальные поражения, например дисплазия. Дисбаланс и нестабильность, активизированные ВПЧ в геноме эпителиальных клеток шейки матки хозяина, приводят к прогрессированию неопластических процессов в течение многих лет [5]. Вирусная репликация происходит в эпителиальной клетке в течение ее цикла дифференцировки [6]. Цикл дифференцировки нужен для создания вирусных частиц на плоском эпителии. Репликация ДНК ВПЧ начинается, когда дублируется ДНК базальной клетки.

Классификация ВПЧ

ВПЧ является одним из наиболее распространенных патогенов, передающихся половым путем. Считается, что 80% сексуально активных людей заражены этим вирусом. Выявлено более 100 различных типов ВПЧ, которые разделены на две группы в зависимости от их тканевого тропизма [7].

Восемь наиболее распространенных типов рака шейки матки включают ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 и 58. ВПЧ-16 ответственен за большинство видов рака шейки матки во всем мире. Градация прогрессирования рака шейки матки включает эпителиальную ткань в фазах от нормального эпителия до цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 1-3, а затем инвазивного рака

шейки матки. Поражения, которые диагностируются как CIN 2-3 степени, считаются предшественниками рака шейки матки.

Кожные типы (например, ВПЧ-5 и -8) поражают кожу и вызывают бородавки, а иногда и немеланомный рак кожи. Слизистые типы поражают эпителиальную выстилку аногенитальных трактов и полости рта [8].

Они делятся на типы низкого и высокого риска. ВПЧ низкого риска (например, ВПЧ-6 и -11) ассоциируются только с доброкачественными поражениями, такими как генитальные бородавки и папилломы гортани. ВПЧ высокого риска (например, ВПЧ-16 и -18) вызывают различные виды рака, включая рак шейки матки, влагалища, заднего прохода и полости рта. В частности, ВПЧ-16 и -18 ответственны за 60% и 20% случаев рака шейки матки соответственно. Таким образом, современные профилактические вакцины обычно нацелены на эти два основных типа ВПЧ высокого риска.

Вирионы ВПЧ представляют собой неразвитые икосаэдрические частицы, заключающие в себе двухцепочечный ДНК-геном длиной 7,9 КБ. ВПЧ кодирует восемь генов, среди которых E5, E6 и E7 обладают онкогенной активностью. Два из этих вирусных онкогенов, E6 и E7, неизменно экспрессируются при раке шейки матки человека, и их постоянная экспрессия необходима для поддержания ракового состояния [9]. Основные онкопротеины E5, E6 и E7, кодируемые геномом HPV, являются основными движущими силами онкогенеза в нормальном эпителии шейки матки и нарушают нормальное функционирование основного комплекса гистосовместимости I (MHC class I), p53 и Rb, Notch1, Wnt, MAPK, mTOR и STAT-ассоциированные пути, которые являются центральными участниками, контролирующими нормальный рост клеток, дифференциацию и иммунную функцию. Повышенная активность теломеразы, как известно, связана с иммортализацией эпителиальных клеток и онкогенезом, а hrHPV-E6, как известно, усиливает активность теломеразы в эпителии шейки матки [9]. Таким образом, онкогенные компоненты E6 и E7 генома ВПЧ обладают способностью репрограммировать геном хозяина, протеом и внутриклеточную сигнальную сеть в нише эпителия шейки матки, чтобы поддерживать и способствовать вирусному онкогенезу.

Факторы риска рака шейки матки

Следует отметить, что существуют и такие факторы, которые предрасполагают к развитию рака шейки матки. Наиболее изученным из них является курение табака,

которое играет определенную роль в развитии рака шейки матки. Было также показано, что длительное использование пероральных и инъекционных гормональных контрацептивы повышают риск развития рака шейки матки [10]. Однако их влияние может быть и косвенным, так как женщины, использующие эти контрацептивы, более сексуально активны и не используют спермицидными агентами и барьерными методами контрацепции, поэтому более подвержены воздействию инфекциям, передающимся половым путем. Также некоторые гормоны, например, эстроген повышают риск развития рака шейки матки. Эстроген и его рецепторы участвуют в развитии и профилактике различных видов рака [11]. В то время как шейка матки очень чувствительна к эстрогену, роль эстрогена в раке шейки матки изучена недостаточно. Недавние исследования показали, что эстроген и его ядерный рецептор способствуют развитию рака шейки матки в сочетании с онкогенами ВПЧ. Большое количество эпидемиологических исследований подтверждает наличие этой закономерности [12]. Если данный вид рака зависит от эстрогена, то препараты, нацеленные против эстрогена и его рецепторов, могут быть эффективными в лечении и/или профилактике рака шейки матки.

Современные методы диагностики ВПЧ для проведения скрининга рака шейки матки

Поскольку персистирующая инфекция с высокими типами риска вируса папилломы человека является необходимым условием канцерогенеза шейки матки, в последние годы выявление ВПЧ постепенно стало основным методом скрининга рака шейки матки вместо цитологии шейки матки [13]. Разработка тестов на ВПЧ по-прежнему быстро развивается. На сегодняшний день доступно по меньшей мере 193 различных теста для выявления ВПЧ в образцах шейки матки. Однако из этих тестов только 110 (57%) были процитированы более одного раза в литературе, и только 69 (35,7%) были проанализированы или клинически оценены в публикации. Для оценки эффективности новых методов необходимы надежные клинические данные [14].

Гибридный тест ДНК HPV захвата 2 (HC2) широко используется для обнаружения инфицирования ВПЧ и рака шейки матки. Для этого метода считается, что его чувствительность к данному виду заболевания варьирует от 84,9% до 100%, а специфичность – от 69,5% до 95,8%. На данный момент с 2009 года во многих клиниках

используется так называемый тест Cervista HPV HR. После ряда проведения клинических исследований выяснилось, что тест Cervista HPV HR-тест может более точно выявлять ВПЧ высокого риска по сравнению с HC2-тестом. А с 2011 года в клиническую практику был введен тест t на ВПЧ Cobas 4800 [15]. Клинические исследования показали, что чувствительность теста Cobas была сопоставима с чувствительностью теста HC2, но тест Cobas имел улучшенную специфичность, поскольку он имеет более низкий уровень перекрестной реактивности с другими типами ВПЧ низкого риска. Однако ложноотрицательные результаты могут возникать из-за того, что ген L1 теряется, когда вирус интегрируется в геном хозяина у значительного числа пациентов.

В последнее время обнаружение онкогенной мРНК ВПЧ E6/E7 стало альтернативой тесту ДНК ВПЧ. Исследования показывают, что небольшая экспрессия мРНК E6/E7 может быть обнаружена при транзитных инфекциях, но при персистирующих инфекциях мРНК E6/E7 сверхэкспрессируется. Таким образом, обнаружение повышенной экспрессии мРНК E6/E7 может быть непосредственно связано с прогрессированием заболевания и может еще больше сократить число направлений на кольпоскопию [16].

Диагностика рака шейки матки

Цитологическое исследование мазков (Пап-тестирование)

Пап-тест – это тест, с помощью которого можно определить предраковые или раковые клетки во влагалище и шейке матки. Главное отличие от стандартного цитологического исследования заключается в дополнительной фиксации спиртом материала при приготовлении стекла, что повышает точность анализа.

При проведении Пап-тестов аномалии плоскоклеточных и железистых клеток рассматриваются отдельно. Атипичные плоскоклеточные клетки (ASC) являются наиболее частой аномалией при Пап-тестах, которые делятся на ASC-US и ASC-H. ASC-US Первая категория относится к атипичным плоскоклеточным клеткам неопределенного значения (ASC-US). Эти плоские клетки не кажутся полностью нормальными, но существует неопределенность в отношении природы клеточных изменений, которые могут быть связаны с инфицированием ВПЧ или другими факторами. Вторая категория относится к атипичным плоскоклеточным клеткам с возможностью интраэпителиального плоскоклеточного высокой степени поражения (ASC-H). Как и ASC-US, эти клет-

ки также не кажутся нормальными, но могут иметь более высокий риск предопухолевого развития по сравнению с поражениями ASC-US. С другой стороны, клетки, несущие легкие диспластические изменения в эпителии шейки матки, вызванные интеграцией ВПЧ, рассматриваются как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности, известные также как интраэпителиальная неоплазия шейки матки 1 степени. Эпителиальные клетки шейки матки, интегрированные с ВПЧ, с более выраженными изменениями, рассматриваются как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности, или CIN2, CIN2 / 3 или CIN3 в зависимости от степени тяжести патологических изменений. Эти изменения с большой вероятностью разовьются до карциномы (CIS) или рака шейки матки, если их не лечить [17].

*Инструментальные методы исследования.
Кольпоскопия*

Кольпоскопическое исследование – метод визуального осмотра эпителия влагалищной части шейки матки с использованием кольпоскопа под увеличением в 10, 20 или 30 раз с фокусированным освещением.

Женщины с положительным результатом на hrHPV-16 или hrHPV-18 должны пройти кольпоскопическое обследование. Женщины с отрицательным результатом на hrHPV-16 и hrHPV-18, но с положительным результатом на один из 12 других hrHPV должны пройти Пап-тест, чтобы определить необходимость кольпоскопии. Женщины с диагнозом CIN-2 или при более запущенных поражениях должны получать дальнейшее лечение в зависимости от возраста, статуса беременности и состояния фертильности. Варианты лечения включают петлевую электрохирургическую процедуру иссечения (LEEP), криотерапию (CIN низкой степени), лазерную терапию [18, 19].

Существуют рекомендации, регламентирующие тактику врача при неопределенных результатах скрининговых тестов. В рекомендациях ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) указывается, что необходимо проведение ко-тестирования кольпоскопией через 1 год, если сохраняется ВПЧ типов 16 и 18, или если цитология отклоняется от нормы. У некоторых женщин эти результаты сохраняются в течение многих лет, и впоследствии их могут направлять на повторные ежегодные кольпоскопии.

Sawaya G.F. и соавторы (2016) предлагают стратифицировать этих женщин

по результатам кольпоскопии. Данные исследования ASCUS – LSIL Triage Study предполагают, что кольпоскопический слепок может идентифицировать подгруппу женщин, подходящих для менее интенсивного наблюдения, а значит для более щадящего метода обследования [20].

Лечение рака шейки матки

Вовремя не проведенный скрининг с последующим профилактическим лечением при предраковом состоянии может повысить риск развития рака шейки матки. На ранних стадиях формирования рака шейки матки хирургическое вмешательство является методом выбора. Стандарт лечения при прогрессирующем раке шейки матки включает системную химиотерапию на основе платины в сочетании с лучевой терапией. Иммуномодулирующая вакцинация является еще одним выбором для эффективного лечения рака, интегрированного с ВПЧ, которую можно использовать отдельно или в сочетании с химиолучевой терапией. Одной из форм эффективного лечения рака шейки матки является адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами. Эта терапия предусматривает введение в организм большого аутологичных или аллогенных иммунокомпетентных клеток, активированных и генерированных *ex vivo* и обладающих противоопухолевым эффектом. В ряде исследований показано, что ЛАК (лимфокин-активированные киллеры) наряду с НК (натуральными киллерами) способны вызывать лизис опухолевых клеток, а также синтезировать и высвобождать биологически активные вещества, такие как цитокины [20]. Каждый из перечисленных методов лечения имеет свои определённые преимущества и недостатки, и назначение того или иного метода обследования и лечения пациентки носит строго индивидуальный характер.

Вакцинация против ВПЧ

Вакцинацию от вируса папилломы человека проводят во многих развитых странах мира. В настоящее время существует ряд вакцин против ВПЧ: двух-валентная (нацеленная на типы высокого риска ВПЧ16 и 18), четырех-валентная (нацеленная на типы высокого риска впч16, 18 и низкого риска 6 и 11) и девяти-валентная (нацеленная на ВПЧ6/11/16/18 и еще 5 типов высокого риска). Все они показали превосходную эффективность против предрака шейки матки, а последние два – также против наружных генитальных бородавок [21]. В будущем мы, вероятно, будем наблюдать эффективность вакцинации против значительной ча-

сти анального рака и рака полового члена, при которых доминирует ВПЧ16 [22].

Наличие большого количества исследований на тему рака шейки матки сыграло роль в формировании общественного взгляда на вакцинацию против ВПЧ [23]. В более ранних исследованиях представлена информация о эффективности вакцинации среди девочек дошкольного возраста [24]. Однако в последние годы предложено проводить вакцинацию женщин в возрасте от 30 до 45 лет. Последующие исследования показали, что результат вакцинации с целью профилактики заболеваний, вызванных ВПЧ, аналогичен также и у мальчиков. Для девочек и мальчиков, начинающих вакцинацию в возрасте от 9 до 14 лет, рекомендуется двухдозовый режим; 3 дозы рекомендуются тем, кто начинает серию в возрасте от 15 до 26 лет, и тем, кто имеет ослабленный иммунитет. Проблема формирования коллективного иммунитета от ВПЧ при проведении вакцинации еще недостаточно изучена. Существуют рекомендации проведения вакцинации для всех групп населения. Наряду с этим необходимо проводить скрининг как вакцинированных, так и невакцинированных женщин. Такой охват вакцинацией способствует быстрому росту снижения заболеваемости от ВПЧ, обеспечивая в то же время прямую профилактику рака как у женщин, так и у мужчин.

Заключение

Таким образом, современные данные, приводимые в литературе, свидетельствуют о полиэтиологичности рака шейки матки, при этом многие авторы считают, что ведущая роль в инициации этого заболевания принадлежит хроническому воспалению, вызванному вирусом папилломы человека. В настоящее время практикуется комплексный подход как к диагностике, так и терапии предопухолевых заболеваний и рака шейки матки.

Существуют два эффективных принципа профилактики рака шейки матки – вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) и скрининг рака шейки матки с первичным тестированием на ВПЧ с последующим лечением выявленных предраковых поражений. Профилактика рака шейки матки, связанного с ВПЧ, основывается на применении дорогостоящих вакцин против ВПЧ и повторных скринингах рака шейки матки. Хотя в последние годы вакцины показали многообещающие результаты, реализация универсальных стратегий вакцинации против ВПЧ является дорогостоящей для развивающихся стран. Несмотря на то, что были разработаны эффектив-

ные стратегии, остается ряд проблем в вопросах диагностики и лечения раковых заболеваний, вызванных ВПЧ. Значительное сокращение заболеваемости зависит от эффективности проводимой профилактики, которая направлена на выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки до того, как они трансформируются в рак.

Список литературы

1. Курунова И.И., Боровская Т.Ф., Марочко А.Ю., Бес- смертная Н.Г. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 3. С. 130-134.
2. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
3. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г. Дифференциальная диагностика предопухолевых и регенераторных изменений эпителия шейки матки с использованием иммуногистохимического метода // Архив патологии. 2011. Т. 73. № 2. С. 10-11.
4. Fang J, Zhang H, Jin S. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Tumour Biol.* 2014. Vol. 35. No. 6. P. 5083-93. DOI: 10.1007/s13277-014-1737-z.
5. Kuguyo O, Tsikai N, Thomford NE, Magwali T, Madziyire MG, Nhachi CFB, Matimba A, Dandara C. Genetic Susceptibility for Cervical Cancer in African Populations: What Are the Host Genetic Drivers? *OMICS.* 2018. Vol. 22. No. 7. P. 468-483. DOI: 10.1089/omi.2018.0075.
6. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology.* 2009. Vol. 384. No. 2. P. 410-414. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004.
7. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med.* 2018; Vol. 7. No. 10. P. 5217-5236. DOI: 10.1002/cam4.1501.
8. Sawaya GF, Smith-McCune K, Kuppermann M. Cervical Cancer Screening: More Choices in 2019. *JAMA.* 2019. Vol. 321. No. 20. P. 2018-2019. DOI: 10.1001/jama.2019.4595.
9. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007. Vol. 7. No. 1. P. 11-22. DOI: 10.1038/nrc2050.
10. Андосова Л.Д., Контрощикова К.Н., Качалина О.В. Современные представления о роли вируса папилломы человека в генезе цервикального рака (обзор) // Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 116-119.
11. Chung SH, Franceschi S, Lambert PF. Estrogen and ERalpha: culprits in cervical cancer? *Trends Endocrinol Metab.* 2010. Vol. 21. No. 8. P. 504-11. DOI: 10.1016/j.tem.2010.03.005.
12. den Boon JA, Pyeon D, Wang SS, Horswill M, Schiffman M, Sherman M, Zuna RE, Wang Z, Hewitt SM, Pearson R, Schott M, Chung L, He Q, Lambert P, Walker J, Newton MA, Wentzensen N, Ahlquist P. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015. Vol. 112. No. 25. P. 3255-64. DOI: 10.1073/pnas.1509322112.
13. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells.* 2019; Vol. 8. No. 6. P.622. DOI: 10.3390/cells8060622.
14. Saavedra KP, Brebi PM, Roa JC. Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix. *Clin Epigenetics.* 2012. Vol. 4. No. 1. P. 13. DOI: 10.1186/1868-7083-4-13.
15. Kessler TA. Cervical Cancer: Prevention and Early Detection. *Semin Oncol Nurs.* 2017; Vol. 33. No. 2. P. 172-183. DOI: 10.1016/j.soncn.2017.02.005.

16. Böttinger P, Schreiber K, Hyjek E, Krausz T. Cooperation of genes in HPV16 E6/E7-dependent cervicovaginal carcinogenesis trackable by endoscopy and independent of exogenous estrogens or carcinogens. *Carcinogenesis*. 2020. Vol. 41. No. 11. P. 1605-1615. DOI: 10.1093/carcin/bgaa027.
17. Iavazzo C, Boutas I, Grigoriadis C, Vrachnis N, Salakos N. Management of ASCUS findings in Papanicolaou smears. A retrospective study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012. Vol. 33. No. 6. P.605-609.
18. Ge Y, Christensen P, Luna E, Armylagos D, Xu J, Schwartz MR, Mody Dr. Role of HPV genotyping in risk assessment among cytology diagnosis categories: analysis of 4562 cases with cytology-HPV cotesting and follow-up biopsies. *Int J Gynecol Cancer*. 2019. Vol. 29. No. 2. P. 234-241. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000024.
19. Moore de Peralta A, Holaday B, Hadoto IM. Cues to Cervical Cancer Screening Among U.S. Hispanic Women. *Hisp Health Care Int*. 2017. Vol. 15. No. 1. P.5-12. DOI: 10.1177/1540415316682494.
20. Sawaya GF, Smith-McCune K. Cervical Cancer Screening. *Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 127. No. 3. P. 459-467. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001136.
21. Грицай А.Н., Барановский Д.А., Киселевский М.В., Гуляева И.Л. Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014. № 4. С. 71-73.
22. Wang R., Pan W., Jin L., Huang W., Li Y., Wu D., Gao C., Ma D., Liao S. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020. Vol. 471. P. 88-102. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.039.
23. Scheller N.M., Svanström H., Pasternak B., Arnheim-Dahlström L., Sundström K., Fink K., Hviid A. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015. Vol. 313. No. 1. P. 54-61. DOI: 10.1001/jama.2014.16946.
24. Jeronimo J., Castle P., Temin S. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J. Glob. Oncol*. 2016. Vol. 8. No. 5. P. 1-23.