

Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки

А.О. Шумейкина^{1, 2}, С.Э. Красильников^{1, 2}, А.Г. Кедрова^{2, 3}, А.С. Мансурова², А.Л. Чернышова⁴,
И.В. Качесов⁵, Е.Б. Логашенко^{2, 6}

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;

Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

²Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁴Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

⁵ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плеханова, 2;

⁶ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8

Контакты: Анастасия Олеговна Шумейкина nashum99@mail.ru

Введение. Стабильно высокая заболеваемость раком шейки матки в России и высокая частота первичных случаев, выявленных на поздних стадиях болезни, делают тему улучшения путей вторичной профилактики данного заболевания актуальной проблемой.

Цель исследования – современная оценка факторов риска развития рецидива цервикальной интраэпителиальной неоплазии CIN2+ (HSIL) после конизации шейки матки.

Материалы и методы. В соответствии со статусом вируса папилломы человека (ВПЧ), иммуногистохимическими маркерами и хирургическим краем первичной резекции проведен анализ диагностики и лечения 62 пациенток с рецидивом HSIL. Все больные с диагностированным рецидивом HSIL проходили лечение в ГБУЗ НСО «НОКОД», ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина», ООО «Здоровье», ООО «Ависмед», НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», ФНКЦ ФМБА России за период 2017–2021 гг. Нами были пересмотрены первичные удаленные препараты на предмет тяжести поражений и оценки края резекции матки, выполнены иммуногистохимические исследования, оценен ВПЧ-статус при рецидиве. По результатам выполненного анализа в среднем время возникновения цитологически подтвержденного рецидива HSIL составило $16,0 \pm 5,6$ мес. Все пациентки имели ВПЧ-положительный статус. При пересмотре первичных гистологических материалов в 18 случаях имелся положительный край резекции или вовлечение цервикальных крипт в срезе. При выполнении иммуногистохимического исследования 57 образцов имели положительную окраску белка p16, и в 46 образцах показатель Ki-67 был $>30\%$, что определяло их статус высокого риска рецидива. Лечение больных с рецидивами HSIL начиналось с повторной резекции в пределах здоровых тканей шейки матки с последующей интравагинальной терапией препаратом Цервикон-ДИМ 100 мг дважды в день (3 мес). Контрольные обследования за среднее время наблюдения $18,0 \pm 6,2$ мес не показали наличия ВПЧ-инфекции и возврата SIL.

Выводы. Наличие вовлеченных цервикальных крипт по краю первичной резекции, недооценка тяжести и глубины повреждений при первичной операции, а также персистенция ВПЧ-инфекции являются основными факторами риска развития рецидива дисплазии или карциномы *in situ* шейки матки. Комбинированное лечение рецидивов дисплазии эпителия шейки матки в виде дополнительной ножевой эксцизии с последующим курсом препарата Цервикон-ДИМ является полноценным и эффективным лечением.

Ключевые слова: рецидивы CIN III, HSIL, рак шейки матки *in situ*

Для цитирования: Шумейкина А.О., Красильников С.Э., Кедрова А.Г. и др. Риски и лечение рецидивов интраэпителиальных повреждений шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):100–6. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106

Risks and treatment for recurrent intraepithelial cervical lesions

A.O. Shumeykina^{1, 2}, S.E. Krasilnikov^{1, 2}, A.G. Kedrova^{2, 3}, A.S. Mansurova², A.L. Chernyshova⁴, I.V. Kachesov⁵, E.B. Logashenko^{2, 6}

¹Novosibirsk National Research State University; 1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

²Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

³Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁴Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Per., Tomsk 634009, Russia;

⁵Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk 630108, Russia;

⁶Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Prospekt Akademika Lavrentyeva, Novosibirsk 630090, Russia

Contacts: Anastasiya Olegovna Shumeykina nashum99@mail.ru

Background. Persistently high incidence of cervical cancer in Russia and significant number of cases detected in the late stages necessitate the improvement of secondary prophylaxis of this disorder.

Aim. To assess risk factors for recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) after cervical conization.

Materials and methods. This study included 62 patients with recurrent HSIL treated in Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, "Zdorovye" LLC, "Avismed" LLC, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, and Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation in 2017–2021. We analyzed patients' human papillomavirus (HPV) status, performed repeated examination of excised tissue specimens to evaluate the severity of lesions and resection margins, as well as immunohistochemical examinations. We found that mean time to cytologically confirmed recurrent HSIL was 16.0 ± 5.6 months. All patients were HPV-positive. Repeated histological examination demonstrated that 18 samples had positive resection margins or endocervical crypt involvement. Fifty-seven samples had positive staining for p16 at immunohistochemical examination; 46 samples had Ki-67 >30 %, which indicated high risk of recurrence. Treatment of patients with recurrent HSIL included repeated excision up to healthy cervical tissues, followed by intravaginal therapy with Cervicon-DIM 100 mg twice a day (for 3 months). Follow-up examinations after 18.0 ± 6.2 months on average showed no HPV persistence and no HSIL recurrence.

Conclusion. Endocervical crypt involvement along the primary resection margin, underestimated severity and depth of lesions (at the first surgery), and persistence of HPV infection are the main risk factors for recurrent cervical dysplasia or carcinoma *in situ*. Combination treatment that includes additional excision with a subsequent course of Cervicon-DIM is sufficient and effective.

Keywords: recurrent CIN III, HSIL, cervical cancer *in situ*

For citation: Shumeykina A.O., Krasilnikov S.E., Kedrova A.G. et al. Risks and treatment for recurrent intraepithelial cervical lesions. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):100–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-100-106

Введение

По заболеваемости и смертности рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место среди всех онкологических заболеваний. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 новых случаев РШМ и 341 831 смерть от него [1]. В России в 2020 г. поставлено на учет 14 468 женщин с впервые выявленным инвазивным РШМ, из них почти 34 % имели III–IV стадии болезни [2]. Каждая 3-я женщина с инвазивным РШМ была на приеме у гинеколога в течение предыдущих 2 лет, а каждая 5-я пациентка имела вмешательства на шейке матки (ШМ) и получала лечение. Эти факты делают крайне актуальным анализ развития рецидива предрака ШМ для совершенствования ранней диагностики болезни. Диагностика и лечение данной патологии на уровне

дисплазии позволяет полностью вылечить пациентку, поэтому вторичная профилактика РШМ играет ведущую роль в борьбе с этим недугом.

Цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (squamous intraepithelial lesions, SIL), ранее называвшееся цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), представляет собой форму дисплазии, которая может прогрессировать до РШМ, что требует петлевой электрохирургической эксцизии (LEEP) очагов поражения. Данная методика была принята в 1989 г., так как имела преимущества в виде широкого и малотравматичного удаления всей зоны трансформации ШМ с сохранением хорошего образца для гистопатологической оценки [3]. Метод лечения является эффективным, однако у пациенток сохраняется

риск рецидива, что может приводить в последующем к развитию РШМ [4, 5].

Хорошо известно, что наличие персистенции онкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) после эксцизии увеличивает риск развития рецидива заболевания [6, 7]. Также наличие в крае резекции участков дисплазии и измененных крипт повышает стратификацию риска как для ВПЧ-положительных, так и ВПЧ-отрицательных пациенток [8, 9]. В настоящее время не достигнут международный консенсус в отношении наиболее оптимальной стратегии последующего наблюдения после первичного лечения интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL). В последнее десятилетие тестирование на ВПЧ и цитологический контроль были введены в рекомендации по последующему наблюдению после эксцизии ШМ [8]. Также в выполненном датском популяционном анализе показана отрицательная роль положительного края резекции для прогнозирования рецидива [10]. Тем не менее по-прежнему необходимы новые знания, чтобы установить, насколько тестирование на ВПЧ в комбинации со знанием статуса границ после конизации и иммуногистохимических (ИГХ) особенностей дисплазии может повысить прогнозируемость развития рецидива болезни. Касательно лечения рецидива HSIL также нет определенного мнения, и идет поиск оптимального решения.

Целью нашей работы являлся анализ факторов неблагоприятного прогноза при развитии рецидива HSIL, а также оценка комбинированного подхода к лечению таких больных.

Материалы и методы

Был проведен совместный анализ лечения 62 пациенток с рецидивами HSIL, находившихся под наблюдением и на лечении в ГБУЗ НСО «НОКОД», ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина», ООО «Здоровье», ООО «Ависмед», НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», ФНКЦ ФМБА России за период 2017–2021 гг. При обращении пациентки с рецидивом дисплазии ШМ были запрошены гистологические препараты от первой операции и выписки из амбулаторных карт. В общей сложности проанализированы данные 62 пациенток, обратившихся по поводу цитологических изменений HSIL после ранее проведенного хирургического лечения HSIL. Данные о первичном лечении с учетом пересмотра гистологических препаратов и выполненного ИГХ-исследования представлены в табл. 1.

В описании первичных протоколов только у 13 % пациенток был исследован ВПЧ-статус и определен 16-й тип ВПЧ, т. е. первично почти все пациентки были оперированы на основании цитологических заключений. Также мы обнаружили, что соскоб цервикального

Таблица 1. Характеристика первичного лечения пациенток с рецидивами HSIL

Table 1. First-line treatment for patients with recurrent HSIL

Показатель Parameter	Значение Value
Всего пациенток с рецидивами HSIL за период 2017–2021 гг., <i>n</i> Total number of patients with recurrent HSIL in 2017–2021, <i>n</i>	62
Средний возраст, лет Mean age, years	32,0 ± 4,6
Первичная эксцизия проведена на основании цитологического исследования, <i>n</i> : Primary excision performed after cytological examination, <i>n</i> :	
HSIL	46
LSIL	14
ВПЧ-статус, <i>n</i> : HPV-status, <i>n</i> :	
известен перед первичным лечением known before initial treatment	8
не определен unknown	54
Анализ ранее проведенного лечения, из них выполнена, <i>n</i> : Previous treatment, <i>n</i> :	62
конусовидная резекция шейки матки conization of the cervix	23
петлевая эксцизия шейки матки loop electrosurgical excision procedure	39
дополнительно соскоб цервикального канала additional swab from the endocervical canal	14
Тяжесть поражения по результатам первичного гистологического исследования (пересмотра препаратов после выявления рецидива), <i>n</i> : Type of lesions (repeated histological examination), <i>n</i> :	
LSIL	2
HSIL	37
HSIL с элементами карциномы <i>in situ</i> HSIL with elements of carcinoma <i>in situ</i>	23
вовлечение эндоцервикальных крипт (желез) — положительный край резекции endocervical crypt involvement — positive resection margin	18
Иммуногистохимическое исследование первичных образцов, <i>n</i> : Immunohistochemical examination of primary samples, <i>n</i> :	
диффузное окрашивание белка p16 diffuse expression of p16	57
высокая пролиферативная активность — Ki-67 >30 % high Ki-67 index (>30 %)	46

Примечание. HSIL — цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокого риска; ВПЧ — вирус папилломы человека; LSIL — цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкого риска.

Note. HSIL — high grade squamous intraepithelial lesions; HPV — human papillomavirus; LSIL — low grade squamous intraepithelial lesions.

Таблица 2. Характеристика пациенток с рецидивом HSIL и проведенное лечение

Table 2. Characteristics of patients with recurrent HSIL and their treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Всего пациенток с рецидивами HSIL за период 2017–2021 гг., <i>n</i> Total number of patients with recurrent HSIL registered in 2017–2021, <i>n</i>	62
Средний срок возникновения рецидива, мес Mean time to relapse, months	16,0 ± 5,6
Лечение рецидивов — реэксцизия шейки матки + Цервикон-ДИМ 3 мес*, <i>n</i> Treatment for recurrent HSIL: repeated cervical excision + Cervicon-DIM for 3 months*, <i>n</i>	62
ВПЧ-статус положительный (полимеразная цепная реакция — ВПЧ-тест), <i>n</i> : Positive HPV status (polymerase chain reaction for HPV), <i>n</i> :	62
ВПЧ 16 HPV 16	44
ВПЧ 18 HPV 18	7
ВПЧ 33 HPV 33	4
ВПЧ 45 HPV 45	3
ВПЧ нескольких типов several HPV types	4
Кольпоскопические признаки рецидива заболевания, <i>n</i> : Colposcopic signs of recurrent disease, <i>n</i> :	62
есть yes	27
нет no	35
Локализация рецидивов, <i>n</i> : Location of recurrent HSIL, <i>n</i> :	
цервикальный канал cervical canal	38
стыковой эпителий сформировавшегося после первичной эксцизии ectocervix	26
Гистологическое исследование участка рецидива (тяжесть поражения эпителия), <i>n</i> : Histological examination of the affected epithelium, <i>n</i> :	
LSIL	4
HSIL	51
HSIL с элементами карциномы <i>in situ</i> HSIL with elements of carcinoma <i>in situ</i>	7
из них с поражением железистого эпителия of them, with lesions in the glandular epithelium	38
Иммуногистохимическое исследование образцов участка рецидива, <i>n</i> : Immunohistochemical examination of the affected epithelium, <i>n</i> :	
диффузное окрашивание белка p16 diffuse expression of p16	62
высокая пролиферативная активность — Ki-67 >30 % high Ki-67 index (>30 %)	55

Полностью закончили лечение, <i>n</i> Completed treatment, <i>n</i>	57
Выполнено контрольное обследование через 3, 6, 12 и 18 мес, <i>n</i> Follow-up examination after 3, 6, 12, and 18 months, <i>n</i>	62

Примечание. HSIL — цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокого риска; ВПЧ — вирус папилломы человека; LSIL — цервикальная интраэпителиальная неоплазия низкого риска. риска.

*Цервикон-ДИМ пациенткам назначали начиная с 2018 г.
Note. HSIL — high grade squamous intraepithelial lesions; HPV — human papillomavirus; LSIL — low grade squamous intraepithelial lesions.

*Cervicon-DIM was prescribed to patients starting from 2018.

канала с целью контроля края резекции ШМ был исследован только в 22,6 % случаев. 18 пациенток имели положительный край резекции при пересмотре гистологических препаратов.

Дальнейшее наблюдение за женщинами велось нерегулярно, ВПЧ-контроль почти у всех выполнен только при получении атипичного цитологического мазка, спустя 6–18 мес после первичной эксцизии ШМ.

С учетом цитологического подтверждения рецидива заболевания всем пациенткам выполнялась ре-резекция ШМ, тип процедуры и глубина, на которую необходимо выполнить вмешательство, были на усмотрении врача. Перед операцией обязательно исследовался ВПЧ-статус методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Среднее время возникновения цитологически подтвержденного рецидива дисплазии или карциномы *in situ* составило 16,0 ± 5,6 мес. Все пациентки имели ВПЧ-положительный статус (определение вирусной нагрузки с помощью набора реагентов «Реал-Бест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный» (D-8478) (АО «Вектор-Бест», Россия) + наборы D-8449, D-8451). После хирургического лечения рецидива HSIL пациентка получала дииндолилметан (Цервикон-ДИМ) интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 мес.

Характеристика пациенток с рецидивами представлена в табл. 2.

Клинический случай

Пациентка 28 лет обратилась в медицинский центр ООО «Здоровье» с положительным по ВПЧ 16-го и 18-го типа статусом, выполненной биопсией шейки матки, по результатам которой установлен диагноз HSIL, карцинома *in situ*. В марте 2020 г. выполнена радиоволновая конизация ШМ, взята соскоб из верхней трети цервикального канала — гистологически диагноз HSIL подтвержден, края резекции чистые. В июне 2021 г. при контрольном взятии мазка на онкоцитологию — клетки дисплазии в цервикальном канале (ASCUS-H). ВПЧ 16-го типа обнаружен. Кольпоскопическая картина неинформативная.

В связи с этим выполнена реконизация ШМ, по результатам гистологического исследования — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени злокачественности (*low grade squamous intraepithelial lesions, LSIL*) с кондиломатозными признаками. ИГХ-исследование: диффузное окрашивание белка p16, Ki-67 — 46 %. С целью профилактики возникновения повторного рецидива назначен Цервикон-ДИМ интравагинально на протяжении 3 мес. При применении препарата пациентка отмечала небольшое жжение в преддверии влагалища, которое купировалось с использованием вагинальных мини-тампонов. При наблюдении за пациенткой спустя 13 мес патологии не обнаружено, ВПЧ-статус отрицательный, пациентка проходит прегравидарную подготовку, планирует беременность.

Результаты

Анализ первичного лечения больных с возникшими рецидивами HSIL показал, что у большинства пациенток при первичном лечении неадекватно был оценен край резекции, только у 29 % больных имелись данные о вовлечении края удаленной опухоли (R1), и только после экспертного пересмотра гистологического препарата. Почти у всех пациенток не оценен ВПЧ-статус после операции, наблюдение за ними велось по данным цитологического мазка. Получение цитологического ответа ASCUS, LSIL или HSIL заставило акушера-гинеколога проводить углубленное обследование и диагностику на ДНК ВПЧ. Кольпоскопическая картина у отобранных нами больных с рецидивами дисплазии только в 43,5 % наблюдений могла помочь в диагностике, а в остальных 56,5 % случаев была неинформативной, так как очаги измененного эпителия находились в цервикальном канале. Чувствительность ПЦР-теста на онкогенные типы вируса для диагностики рецидива SIL оказалась 100 %. Все выполненные ререзекции ШМ имели чистый край резекции, что подтверждалось дополнительным соскобом после удаления участка ШМ с дисплазией. Гистологические критерии диагноза HSIL основывались на ядерной анеуплоидии, аномальных митотических фигурах и тканевой потере нормального созревания эпителия. ИГХ-метод подтвердил наличие рецидивов HSIL у 58 (98,5 %) больных, при этом у 7 были все признаки карциномы *in situ*, а у 38 — признаки поражения железистого эпителия. Тяжесть поражения эпителия расценена как LSIL только у 4 пациенток, что можно трактовать как продуктивное воспаление, связанное с персистенцией 16-го типа ВПЧ. Проведенное лечение в виде ножевой эксцизии ШМ с последующей местной 3-месячной терапией препаратом Цервикон-ДИМ показало отсутствие персистенции ВПЧ-инфекции и нормальный цитологический контроль при сроке наблюдения 18 мес.

Обсуждение

Накопленный мировой опыт подтверждает, что у женщин, которым была выполнена конизация (LEEP), риск развития РШМ в течение 15 и более лет после операции повышен по сравнению с популяцией без вмешательств на ШМ. Эти факты указывают на то, что такие пациентки нуждаются в долгосрочной стратегии тщательного наблюдения [9, 10]. Это соответствует новейшим рекомендациям Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP), поскольку его специалисты рекомендуют непрерывное наблюдение с ВПЧ-контролем независимо от возраста женщин [11]. Наши результаты подтверждают современные знания о том, что статус ВПЧ после лечения является сильным предиктором рецидива заболевания, что требует разработки новых подходов для снижения рисков персистенции ВПЧ. Также среди ВПЧ-положительных женщин краткосрочный риск рецидива заболевания был дополнительно спрогнозирован статусом границы, поскольку у женщин с положительными границами 4-летний абсолютный риск развития CIN2+ составляет 14,2 % [11]. В нашем анализе причин рецидивов мы также определили этот фактор как решающий в быстром возврате болезни. С учетом того, что сегодня предпочтение полностью отдается эксцизионным методам лечения женщин с HSIL, необходимо запрашивать четкую гистологическую оценку глубины поражения, данные о вовлеченности крипт, состоянии краев резекции, оценку соскоба с оставшегося края резекции. Иногда для более точной диагностики необходимо прибегать к дополнительному ИГХ-окрашиванию. Вовлеченность цервикальных крипт — объективная причина неполноценности эксцизий и высокого риска развития рецидива. В литературе часто описываются случаи недооценки степени эпителиальных повреждений по материалу ограниченных биопсий, повлекшей за собой неправильное ведение пациенток. В наших наблюдениях при экспертном анализе образцов первичной операции у 45 пациенток тяжесть первичного поражения была переоценена как более тяжелая. В целом общий показатель успешного хирургического лечения HSIL составляет >90 % [12, 13]. Многочисленные исследования отмечают ценность цитологического исследования в периоде наблюдения. Так, Y. Ge и соавт. обнаружили, что из 517 пациенток (CIN3), за которыми проводилось наблюдение после конизации ШМ, у 7 (1,3 %) развились рецидивы, которые были обнаружены по данным цитологического исследования мазков [1]. В наших наблюдениях рецидивы дисплазий также были обнаружены при цитологическом исследовании, тестирование на ВПЧ проводилось уже после полученного подтверждения атипии клеток. Этот подход в России пока не соответствует мировым рекомендациям по наблюдению за пациентками после эксцизии ШМ. ВПЧ-тестирование должно

применяться более широко для выделения группы пациенток высокого риска, так как имеет очень высокую чувствительность. По данным многих авторов, признаки персистенции ВПЧ после конизации сохраняются у 17,6–45,6 % пациенток, риск рецидива у них многократно выше — 36 % против 2 % больных с отрицательным ВПЧ-тестом после конизации [14].

В нашем анализе все пациентки с рецидивами SIL имели ВПЧ-положительный статус с высокой вирусной нагрузкой, что свидетельствует о длительном периоде персистенции вируса и высоком риске прогрессирования патологии эпителия. С учетом этих данных после хирургического лечения рецидива интраэпителиальных поражений шейки матки мы применили единственный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ (МНН: дииндолилметан), зарегистрированный с прямым показанием «лечение дисплазии ШМ». 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) — продукт физиологической конверсии индол-3-карбинола с широким спектром противоопухолевой активности, что подтверждено в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях [15]. В опухолевых клетках ДИМ блокирует синтез онкобелка E7, препятствует конверсии эстрадиола в 16α-ОНЕ1, индуцирует процессы избирательного апоптоза вирус-инфицированных клеток, а также препятствует миграционной, инвазивной и ангиогенной активности опухолевых стволовых клеток [16, 17], которые, согласно современным представлениям, выступают главной причиной рецидивов и метастазов. В клинических исследованиях при гистологической оценке тканей ШМ после аппликации Цервикон-ДИМ выявлялась полная эпителизация поверхности эрозии на фоне отсутствия воспалительной инфильтрации в подслизистом слое [18, 19]. С учетом данных, указывающих на значимую роль в канцерогенезе и развитии рецидивов HSIL ряда эпигенетических изменений в эпителии ШМ, таких как гиперметилирование ДНК, и данных о том, что вещества раститель-

ного происхождения, такие как ДИМ, способны предотвращать аномальные эпигенетические нарушения, мы добавили к хирургическому лечению 3-месячный курс Цервикона-ДИМ интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Мы отметили хорошую переносимость и эффективность препарата, так как при длительном (18 мес) наблюдении за пациентками ВПЧ-персистенции и признаков рецидива SIL не выявлялось.

Таким образом, применение комбинированного подхода к лечению больных с рецидивами интраэпителиальных повреждений ШМ, в основе которого лежат удаление очага дисплазии и длительное воздействие на инфицированные клетки, апоптоз, ключевые молекулярные механизмы патологических процессов в тканях ШМ, позволяет добиться хорошего результата. Наши данные по применению Цервикона-ДИМ перекликаются с полученными коллегами результатами лечения ВПЧ-персистирующих поражений эпителия ШМ (LSIL) [20].

Выводы

Проведенный анализ данных пациенток с рецидивами SIL показал, что комбинированное тестирование на ВПЧ и оценка статуса края резекции при первичной операции имеют высокое предиктивное значение для отбора пациенток высокого риска рецидива. Для этих женщин должна быть разработана индивидуальная схема контроля для своевременного лечения. ИГХ-анализ рецидивных опухолей подтвердил, что эта группа поражений крайне гетерогенна и имеет высокий канцерогенный потенциал, требующий дополнительного длительного воздействия на эпигенетические механизмы инфицированных клеток, апоптоз, ключевые молекулярные механизмы патологических процессов в тканях ШМ. Таким образом, назначение Цервикона-ДИМ к хирургическому лечению способствует предотвращению персистенции вируса папилломы человека, а также препятствует рецидиву HSIL.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ge Y., Liu Y., Cheng Y., Liu Y. Predictors of recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(27):e26359. DOI: 10.1097/MD.00000000000026359
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022.
3. Situation with cancer care in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russ.)
4. Prendiville W., Cullimore J., Norman S. et al. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(9):1054–60.
5. Kocken M., Helmerhorst T.J., Berkhof J. et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12(5):441–50.
6. Sand F.L., Frederiksen K., Munk C. et al. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 — a Danish nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2018;142(9):1759–66.
7. Clarke M.A., Unger E.R., Zuna R. et al. A systematic review of tests for postcolposcopy and posttreatment surveillance. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):148–56.
8. Kocken M., Uijterwaal M., de Vries A. et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):500–7.
9. Fernández-Montolí M.E., Tous S., Medina G. et al. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia

- 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *BJOG* 2020;127(3):377–87.
9. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.
Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasia and early cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. Moscow, 2017. 300 p. (In Russ.)
 10. Sand F.L., Frederiksen K., Kjaer S.K. et al. Risk of recurrent disease following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 according to post-conization HPV status and surgical margins. *Gynecol Oncol* 2022;165:472–7.
 11. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E. et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24(2):102–31.
 12. Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoodt F. et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 217;18(12):1665–79.
 13. Desravines N., Miele K., Carlson R. et al. Topical therapies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2–3: A narrative review. *Gynecol Oncol Rep* 2020;33:100608. DOI: 10.1016/j.gore.2020.100608
 14. Ouh Y.T., Cho H.W., Kim S.M. et al. Risk factors for type-specific persistence of high-risk human papillomavirus and residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after surgical treatment. *Obstet Gynecol Sci* 2020;63(5):631–42. DOI: 10.5468/ogs.20049
 15. Banerjee S. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res* 2011;728:47–66.
 16. Chang X., Tou J., Hong Ch. et al. 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice. *Carcinogenesis* 2005;26(4):771–8.
 17. Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: A therapeutic marvel. *Adv Pharmacol Sci* 2014;2014:832161. DOI: 10.1155/2014/832161
 18. Круглова Д.Ю., Цхай В.Б., Савченко А.А. Оценка эффективности использования индол-3-карбинола в комплексной терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011;11(5):63–6.
Kruglova D.Yu., Tskhay V.B., Savchenko A.A. Efficacy of indole-3-carbinol in comprehensive therapy for HPV-associated cervical pathology in women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2011;11(5):63–6. (In Russ.)
 19. Киселев В.И. Суппозитории вагинальные на основе 3,3'-дииндолилметана (метиндола). Патент № RU2318510C1. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>.
Kiselev V.I. Vaginal suppositories with 3,3'-diindolylmethane (methindole). Patent No. RU2318510C1. Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>. (In Russ.)
 20. Бебнева Т.Н., Мальцева Л.И. Новые возможности консервативного ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Фарматека* 2020;(6):44–9.
Bebneva T.N., Maltseva L.I. New opportunities for conservative management of patients with HPV-associated cervical diseases. *Farmateka = Pharmateca* 2020;(6):44–9. (In Russ.)

Вклад авторов

А.О. Шумейкина: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;
С.Э. Красильников: разработка концепции научной работы, получение данных для анализа;
А.Г. Кедрова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.С. Мансурова, А.Л. Чернышова: получение данных для анализа;
И.В. Качесов, Е.Б. Логашенко: анализ полученных данных.

Authors' contributions

A.O. Shumeykina: review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, writing the article;
S.E. Krasilnikov: development of the concept of scientific work, analysis of the obtained data;
A.G. Kedrova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
A.S. Mansurova, A.L. Chernyshova: obtaining data for analysis;
I.V. Kachesov, E.B. Logashenko: analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Compliance with patient rights. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of Novosibirsk National Research State University. The patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.08.2022. **Принята к публикации:** 19.09.2022.

Article submitted: 25.08.2022. **Accepted for publication:** 19.09.2022.