

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115>

Рецидивы высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения и начальных стадий рака шейки матки (рак *in situ*): предикторы, отдаленные результаты, возможности лечения и профилактики

А.О. Шумейкина¹⁻³, А.Г. Кедрова⁴, Е.А. Жданова¹, А.В. Тархов⁵, С.Э. Красильников^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2;

²Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

³Институт онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; Россия, 630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

⁴ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁵ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1»; Россия, 630075 Новосибирск, ул. Залесского, 6

Контакты: Анастасия Олеговна Шумейкина nashum99@mail.ru

Введение. Частота рецидивов дисплазии шейки матки и ранних стадий рака шейки матки составляет от 2 до 34 % после лечения в зависимости от наличия факторов риска, тактика лечения и профилактики определяется индивидуально. Стабильно высокая заболеваемость раком шейки матки, а также частота рецидивирующих процессов делает тему улучшения путей профилактики актуальной.

Цель исследования – на основании многофакторного анализа выявить предикторы возникновения интрацервикальных рецидивов высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) и начальных стадий рака шейки матки с целью оптимизации тактики лечения первичных пациенток с HSIL и с рецидивами HSIL.

Материалы и методы. Был проведен анализ лечения 322 первичных пациенток с диагнозом HSIL ($n = 300$) и начального рака шейки матки ($n = 22$), а также пациенток, у которых в дальнейшем возник рецидив HSIL. Дизайн исследования – ретроспективное многоцентровое исследование на базах Национального медицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Сибирского центра онкологии и гинекологии ООО «АвисМед», ООО «Здоровье» за период 2011–2024 гг.

Всем первичным пациенткам с диагнозом HSIL и рака *in situ* шейки матки была выполнена петлевая радиоволновая эксцизия (конизация) шейки матки в сочетании с кюретажем цервикального канала. В дальнейшем пациентки находились под диспансерным наблюдением.

После получения результатов гистологического исследования и при выявлении вируса папилломы человека пациенткам с высоким риском рецидивирования была рекомендована противовирусная терапия, в зависимости от метода противовирусной терапии пациентки были разделены на 4 группы: 1) радиоволновая конизация шейки матки в самостоятельном плане (контрольная группа); 2) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с лазерной фотодинамической терапией шейки матки; 3) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с вакцинацией квад্রивалентной вакциной против вируса папилломы человека; 4) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с местной противовирусной терапией препаратом Цервикон-ДИМ.

Пациенткам с рецидивами HSIL было выполнено иммуногистохимическое или иммуноцитохимическое исследование коэкспрессии p16, Ki-67.

Выводы. Проведенный анализ показал важность выявления факторов высокого риска рецидивирования и определения p16, Ki-67; наиболее значимыми факторами оказались возраст старше 36 лет, положительный край резекции, вовлечение эндоцервикальных крипт. Наибольшую эффективность показала комбинированная терапия

(конизация шейки матки + местная противовирусная терапия препаратом Цервикон-ДИМ). С целью раннего выявления рецидивов HSIL и начальных стадий рака шейки матки возможно выполнение эндоцервикального кюретажа с помощью эндоцервикального резектора.

Ключевые слова: рецидив высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения, рак шейки матки *in situ*

Для цитирования: Шумейкина А.О., Кедрова А.Г., Жданова Е.А. и др. Рецидивы высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения и начальных стадий рака шейки матки (рак *in situ*): предикторы, отдаленные результаты, возможности лечения и профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(1):106–15.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115>

Recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion and early-stage cervical cancer (*in situ*): predictors, long-term treatment outcomes, and opportunities for treatment and prevention

A.O. Shumeykina^{1–3}, A.G. Kedrova⁴, E.A. Zhdanova¹, A.V. Tarkhov⁵, S.E. Krasilnikov^{1, 2}

¹Novosibirsk National Research State University; 2 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

³Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 15 Rechkunovskaya St., Novosibirsk 630055, Russia;

⁴Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

⁵City Clinical Hospital No. 1 of Novosibirsk Region; 6 Zaleskogo St., Novosibirsk 630075, Russia

Contacts: Anastasiya Olegovna Shumeykina nashum99@mail.ru

Background. The incidence of recurrent cervical dysplasia and early-stage cervical cancer varies between 2 % and 34 % depending on risk factors; thus, treatment and prevention strategies should be chosen individually. Constantly high incidence of cervical cancer and its recurrence necessitates improved preventive measures.

Aim. To identify predictors of intracervical recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and early-stage cervical cancer using multivariate analysis in order to improve treatment strategies for newly diagnosed HSIL patients and patients with recurrent HSIL.

Materials and methods. This retrospective multicenter study included 322 patients newly diagnosed with HSIL ($n = 300$) and early-stage cervical cancer ($n = 22$), as well as patients with recurrent HSIL. The study was conducted at E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of Federal Biomedical Agency of the Russian Federation, Siberian Center of Oncology and Gynecology “AvisMed” LLC, and “Zdorovye” LLC between 2011 and 2024.

All new patients with HSIL or cervical cancer *in situ* underwent loop radio-wave excision (conization) of the cervix and endocervical curettage. All patients were followed up after this procedure.

After histological examination patients tested positive for human papillomavirus (HPV) with a high recurrence risk were recommended antiviral therapy. Patients were divided into four groups according to the type of their treatment: 1) radio-wave conization of the cervix alone (control group); 2) radio-wave conization of the cervix in combination with laser photodynamic therapy of the cervix; 3) radio-wave conization of the cervix in combination with HPV quadrivalent vaccine; 4) radio-wave conization of the cervix in combination with Cervicon-DIM therapy.

Patients with recurrent HSIL also had immunohistochemical or immunocytochemical assessment of p16 and Ki-67 coexpression.

Conclusion. Our study demonstrated the importance of identifying risk factors for recurrence and assessment of p16 and Ki-67 expression. The most significant risk factors included age over 36 years, positive resection margin, and involvement of endocervical crypts. Combination therapy with cervical conization plus local antiviral therapy with Cervicon-DIM was found to be most effective. Endocervical curettage using an endocervical resector can be used for the early diagnosis of HSIL and early-stage cervical cancer.

Keywords: recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion, cervical cancer *in situ*

For citation: Shumeykina A.O., Kedrova A.G., Zhdanova E.A. et al. Recurrent high-grade squamous intraepithelial lesion and early-stage cervical cancer (*in situ*): predictors, long-term treatment outcomes, and opportunities for treatment and prevention. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2025;21(1):106–15. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-1-106-115>

Введение

В настоящее время инфекция, вызываемая вирусом папилломы человека (ВПЧ), имеет высокую частоту распространения среди населения, играя важную роль в развитии предрака и рака гениталий. Предраковым процессом шейки матки является дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN). В 70 % случаев тяжелая CIN переходит в рак шейки матки (РШМ). Основным методом лечения тяжелой дисплазии, рака *in situ* и РШМ IA1-стадии является конизация шейки матки, однако частота рецидивов CIN и ранних стадий РШМ может достигать 17,7 % после лечения [1].

Статус ВПЧ, статус края резекции и последующий результат цитологического исследования являются главными предикторами рецидивирования высокодифференцированного плоскоклеточного интраэпителиального поражения (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL). Так, в одном из исследований при пораженном эндоцервикальном крае частота рецидива дисплазии составила 34,6 % [2].

Факторами, повышающими риск рецидивирования, являются возраст женщин, статус ВПЧ и его вирусная нагрузка, положительный край резекции после эксцизионного лечения CIN, а также сопутствующие заболевания.

Большинство авторов говорят о том, что у женщин в возрасте старше 50 лет наиболее высок риск персистенции/рецидивирования. Это связано с тем, что в период менопаузы переходная зона часто смещается глубже в цервикальный канал, что препятствует полной эрадикации ВПЧ или удалению CIN из-за ограниченной глубины резекции. Феномен иммуностарения также может объяснить, почему старение может быть фактором риска рецидива. С возрастом в иммунной системе организма изменяются субпопуляции лимфоцитов, уровни цитокинов и иммунологическая толерантность [3]. Старение и/или менопауза приводят к повышению уровня провоспалительных цитокинов, снижению уровня CD4⁺ Т- и В-лимфоцитов и снижению цитотоксической активности естественных клеток-киллеров [4]. Уровни интерлейкина 2 и интерферона-гамма, связанных с активацией и пролиферацией Т-лимфоцитов, также снижаются, что способствует более высокой частоте неопластических заболеваний [5].

Персистенция ВПЧ является важным фактором, связанным с повышенным риском рецидива после лазерной конизации или петлевой электрохирургической эксцизии (loop electrosurgical excision procedure, LEEP). Так, в 5-летнем ретроспективном многоцентровом исследовании было замечено, что женщины, перенесшие лазерную конизацию, имеют более низкий риск развития рецидива HSIL/CIN 2+ по сравнению с женщина-

ми, перенесшими LEEP; распространенность положительных краев (в частности, эндоцервикальных) ниже у пациенток, перенесших лазерную конизацию, чем у пациенток, подвергшихся LEEP, в то время как частота персистенции ВПЧ не зависит от типа хирургического подхода; наличие положительных краев является значимым фактором риска рецидива только у пациенток, перенесших LEEP, а в группе лазерной конизации не наблюдалось никакой связи между положительными краями и частотой рецидивов [6].

Для профилактики рецидива необходимо обращать внимание на положительный край резекции, полученный в результате эксцизионного лечения, на состояние верхней трети цервикального канала, инвазию в лимфоваскулярное пространство, гистологический тип опухоли. По результатам ретроспективного исследования А. Giannini и соавт., у пациенток с диагнозом HSIL с положительным краем резекции и персистенцией ВПЧ рецидив CIN 2+ возник в 10,4 % случаев [7].

В нескольких исследованиях проанализирован риск развития рецидива у пациенток, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Выяснилось, что положительные по вирусу иммунодефицита человека пациентки с CIN 2+ имеют повышенный риск возникновения рецидива, равный 7,1 %. Женщины с ослабленной иммунной системой наиболее восприимчивы к ВПЧ-инфекции и имеют трудности с ее лечением, поэтому у них выше риск перехода неоплазии в CIN высокой степени или инвазивный рак [8].

При планировании тактики ведения пациенток с диагнозом HSIL отдается предпочтение комбинированному лечению, включающему хирургические методы с противовирусной терапией, что повышает эффективность лечения.

В последние годы активно обсуждается вопрос вторичной профилактики CIN после лечения. Вакцинация против ВПЧ активно рассматривается в качестве метода профилактики рецидивирования тяжелой дисплазии. Недавно проведенное испанское исследование показало, что вакцинация би-, квадριвалентной вакциной приводит к снижению на 57 % частоты персистенции/рецидива HSIL/CIN 2–3 после проведенного лечения, однако вакцинация в качестве адъювантной терапии требует дальнейших исследований [9].

Цель исследования — на основании многофакторного анализа выявить предикторы возникновения интрацервикальных рецидивов HSIL и начальных стадий РШМ с целью оптимизации тактики лечения первичных пациенток с HSIL и с рецидивами HSIL. Были поставлены следующие задачи: оценить частоту возникновения рецидивов HSIL и начальных стадий РШМ, выявить предикторы для группы высокого риска рецидивирования, провести иммуногистохимический анализ рецидивных опухолей.

Материалы и методы

Был проведен анализ лечения 322 первичных пациенток с диагнозом HSIL ($n = 300$) и начального РШМ ($n = 22$), а также пациенток, у которых в дальнейшем возник рецидив HSIL. Дизайн исследования — ретроспективное многоцентровое исследование на базах Национального медицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирского областного клинического онкологического диспансера, Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Сибирского центра онкологии и гинекологии ООО «АвисМед», ООО «Здоровье» за период 2011–2024 гг.

Критериями включения были диагноз HSIL или рака *in situ* (рак 0 стадии), возраст от 19 до 67 лет, конизация шейки матки в качестве первичного метода лечения, морфологически подтвержденный биопсией рецидив HSIL. Критерии исключения: отказ от лечения, беременность, инвазивный РШМ.

Всем первичным пациенткам с диагнозом HSIL была выполнена петлевая радиоволновая эксцизия (конизация) шейки матки в сочетании с кюретажем цервикального канала. В 100 % случаев операции выполнялись опытными хирургами, имеющими многолетний опыт.

В дальнейшем пациентки находились под диспансерным наблюдением и проходили контрольные исследования с периодичностью 1 раз в 3 мес первые 2 года, в 3–4-й годы наблюдения — 1 раз в 6 мес, далее 1 раз в год. В необходимый алгоритм входили осмотр онкогинекологом, мазок на онкоцитологическое исследование с поверхности шейки матки и из цервикального канала или жидкостное онкоцитологическое исследование, качественный или количественный анализ методом полимеразной цепной реакции ДНК на ВПЧ 14 высокоонкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), кольпоскопия.

После получения результатов гистологического исследования и при выявлении ВПЧ пациенткам с высоким риском рецидивирования была рекомендована противовирусная терапия, в зависимости от метода противовирусной терапии пациентки были разделены на 4 группы: 1) радиоволновая конизация шейки матки в самостоятельном плане (контрольная группа); 2) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с лазерной фотодинамической терапией шейки матки; 3) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с вакцинацией квадριвалентной вакциной против ВПЧ; 4) радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с местной противовирусной терапией препаратом Цервикон-ДИМ.

Всего в ходе диспансерного наблюдения рецидив был выявлен у 52 (16 %) пациенток. Рецидивы были

локализованы в 82 % случаев на поверхности шейки матки (эктоцервикс) и в 18 % случаев в цервикальном канале (эндоцервикс). Для эктоцервикальных поражений в 100 % случаев была выполнена реконизация шейки матки, для эндоцервикальных поражений в 66 % случаев проведена реконизация шейки матки, в 33 % — тотальная гистерэктомия без придатков (радикальная гистерэктомия применялась у пациенток старше 40 лет, которые реализовали репродуктивную функцию). Пациенткам с рецидивами HSIL было выполнено иммуногистохимическое или иммуноцитохимическое исследование коэкспрессии p16, Ki-67.

Данные об анализируемых факторах риска представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных. Данные для исследования собирали в электронную таблицу со структурой длинного формата (long format table), после чего исследовали на полноту и наличие ошибок ввода. Далее проводили разведочный анализ данных для выявления методом Тьюки аномальных значений («выбросов»), проверки эмпирических распределений у непрерывных показателей в группах на соответствие закону нормального распределения критерием Шапиро—Уилка, изучения сопоставимости дисперсий (квадратов стандартных отклонений) от среднего у непрерывных показателей в сравниваемых группах F-критерием Фишера. Результаты проверки приведены в таблицах. Примеры графического анализа распределений представлены на рисунках. Ввиду малого количества показателей, удовлетворяющих условиям применимости параметрических критериев (*t*-критерия Стьюдента), для сравнения между группами в одной временной точке непрерывных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Для оценки различий (величины эффекта) рассчитывали псевдомедианы попарных разностей между группами и стандартизированные разницы средних с оценками 95 % доверительных интервалов. Основные дескриптивные характеристики непрерывных показателей представлены в виде медианы [1-й квартиль (Q1); 3-й квартиль (Q3)], вспомогательные — в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение и минимального — максимального значений. Категориальные показатели представлены как число пациенток и доля (%) в каждой категории. Сравнение категориальных показателей между группами проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Коррекцию ошибок множественного тестирования при сравнении отдельных категорий выполняли методом Бенджамини—Хохберга. Бинарные показатели представлены в виде количества событий, доли (%) [нижняя—верхняя границы, 95 % доверительный интервал] с вычислением границ доверительных интервалов по формуле Вильсона. Сравнение бинарных показателей между группами проводили с применением точного

Таблица 1. Факторы риска пациенток с HSIL и с рецидивами HSIL
Table 1. Risk factors for patients with HSIL and patients with recurrent HSIL

Показатель Parameter	Все пациентки с HSIL или раком <i>in situ</i> (n = 322) All patients with HSIL or carcinoma <i>in situ</i> (n = 322)	Пациентки, у которых воз- ник рецидив HSIL (n = 52) Patients who experienced recurrence of HSIL (n = 52)
Возраст (медиана [Q1; Q3], среднее $\pm$ стандартное отклоне- ние, мин.—макс.), лет Age, (median [Q1; Q3], average $\pm$ standard deviation, min—max), years	37,0 [30,2; 43,0] 37,7 $\pm$ 10,9 19,0—82,0	39,0 [32,0; 46,2] 40,2 $\pm$ 12,1 22,0—82,0
Поражение цервикального канала (вовлечение эндоцерви- кальных крипт), n (%) Cervical canal lesions (involvement of endocervical crypts), n (%)	18 (6,0)	9 (18,0)
Положительный эктоцервикальный край резекции, n (%) Positive ectocervical resection margin, n (%)	4 (1,0)	3 (6,0)
Наличие вируса папилломы человека, n (%) Presence of HPV, n (%)	172 (53,0)	25 (48,0)
Наличие высокоонкогенных типов вируса папилломы человека, n (%) Presence of highly oncogenic types of human papillomavirus, n (%)	155 (48,0)	22 (42,0)
Множественный характер поражения вирусом папилломы человека, n (%) Multiple human papillomavirus lesions, n (%)	28 (9,0)	5 (10,0)

Примечание. Здесь и в табл. 2, на рис. 1, 3, 4: HSIL — высокодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение.

Note. Here and in table 2, fig. 1, 3, 4: HSIL — high grade squamous intraepithelial lesion.

двустороннего критерия Фишера. В качестве оценки различия (величины эффекта) рассчитывали отношение шансов с 95 % доверительным интервалом. Для выявления числовых связей между непрерывными показателями рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена с достигнутыми уровнями значимости, для бинарных показателей с остальными — коэффициенты бисериальной корреляции. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считали статистически значимым при $p < 0,05$. Для поиска предикторов рецидивов проводили расчет одно- и многофакторных моделей логистической регрессии, ROC-анализ для калибровки моделей, тест Хосмера—Лемешоу для оценки качества соответствия построенных многофакторных моделей (goodness of fit test). Статистические расчеты выполняли в программе RStudio v.2022.07.2+576 (США) на языке R (v. 4.1.3 (2022-03-10)) (Австрия).

Результаты

При оценке эффективности первичного лечения HSIL и начальных стадий РШМ через 3 мес у 9 пациенток было выявлено прогрессирование HSIL. При оценке отдаленных результатов через 24 мес 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 88 % для всей группы пациенток. Таким образом, у 12 %

пациенток рецидив возник в течение первых 2 лет наблюдения (рис. 1).

С помощью метода логистической регрессии были выявлены факторы, которые статистически значимо и достоверно увеличивают риск наступления рецидива: 1) поражение цервикального канала (вовлечение эндоцервикальных крипт) — в 6,21 [2,3; 16,81] раза ($p < 0,001$); 2) возраст старше 36 лет — в 2,81 [1,34; 6,1] раза ($p = 0,007$); 3) положительный эктоцервикальный край резекции — в 16,81 [2,1; 343,77] раза ($p = 0,015$).

С помощью ROC-анализа определены наилучшие показатели чувствительности и специфичности — 65 и 60,2 % соответственно — для порогового значения вероятности рецидива 25 % (рис. 2).

Кроме того, вовлечение цервикальных крипт и возраст старше 36 лет показали свое влияние на безрецидивную выживаемость. У 44 % пациенток с вовлечением эндоцервикальных крипт в течение 3 лет возникал рецидив, в то время как для пациенток без поражения цервикального канала частота возникновения рецидива составила 12 % ($p < 0,001$) (рис. 3). Что касается влияния возраста, была проведена оценка 5-летней безрецидивной выживаемости. У 41 % пациенток старше 36 лет рецидив возникал в течение 5 лет, в то время как в группе пациенток моложе 36 лет рецидив возник в 17 % случаев ($p = 0,003$) (рис. 4).

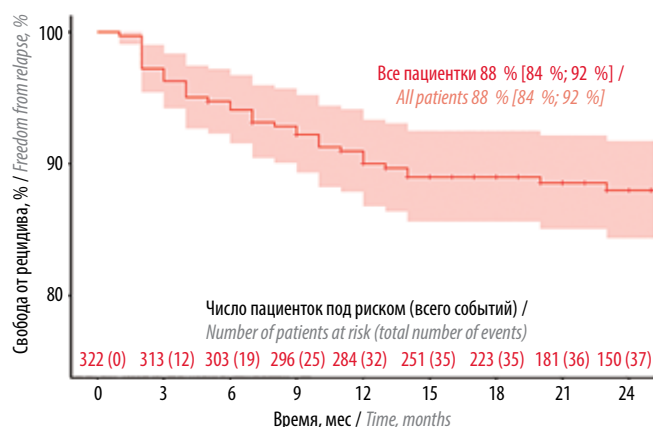


Рис. 1. Двухлетняя безрецидивная выживаемость пациенток с HSIL и начальными формами рака шейки матки, рассчитанная по методу Каплана–Мейера

Fig. 1. Two-year recurrence-free survival of patients with HSIL and early forms of cervical cancer according to the Kaplan–Meier method

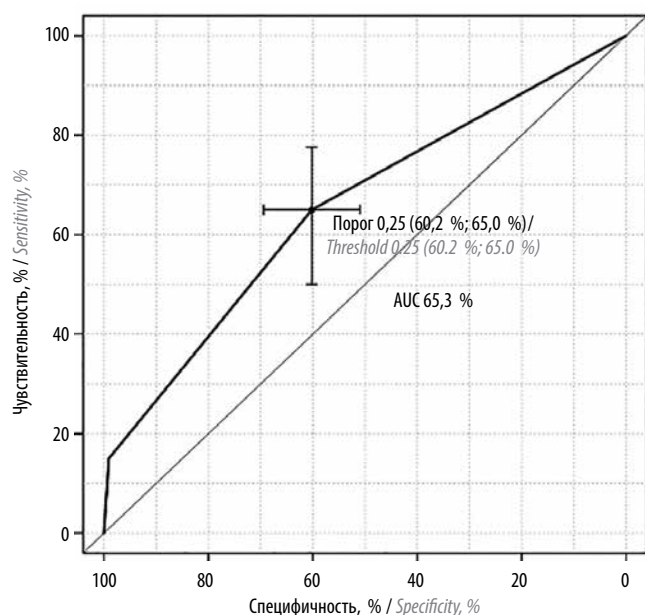


Рис. 2. ROC-кривая (пороговое значение – 25). Автоматическая многофакторная оптимальная модель рецидива у всех пациенток

Fig. 2. ROC curve (threshold value is 25). Automatic multivariate optimal backward model of relapse in all patients

При сравнении комбинированных методов лечения наибольшую однолетнюю безрецидивную выживаемость показала конизация шейки матки в сочетании с местной противовирусной терапией препаратом Цервикон-ДИМ – 90 %. Стоит обратить внимание на то, что однолетняя безрецидивная выживаемость после выполнения радикальной гистерэктомии составила 82 % (табл. 2).

При иммуногистохимическом исследовании рецидивов HSIL ($n = 52$) положительная коэкспрессия p16, Ki-67 была отмечена в 62 % случаев.

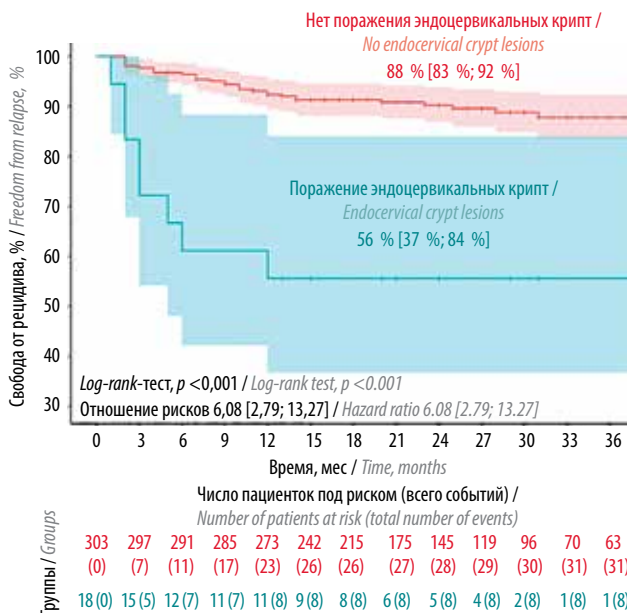


Рис. 3. Трехлетняя безрецидивная выживаемость пациенток с HSIL и начальными формами рака шейки матки в зависимости от вовлечения эндоцервикальных крипт, рассчитанная по методу Каплана–Мейера

Fig. 3. Three-year recurrence-free survival of patients with HSIL and early forms of cervical cancer depending on the involvement of endocervical crypts according to the Kaplan–Meier method

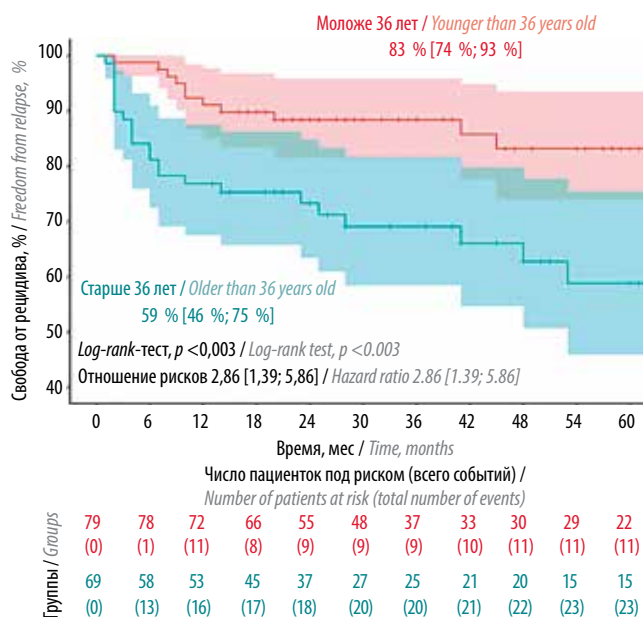


Рис. 4. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациенток с HSIL и начальными формами рака шейки матки в зависимости от возраста, рассчитанная по методу Каплана–Мейера

Fig. 4. Five-year recurrence-free survival of patients with HSIL and early forms of cervical cancer depending on age using the Kaplan–Meier method

Обсуждение

Накопленный мировой опыт подтверждает, что рецидивирование HSIL является актуальной проблемой,

Таблица 2. Эффективность комбинированных методов профилактики рецидивов HSIL и начальных форм рака шейки матки
Table 2. Efficiency of combined methods for preventing recurrence of HSIL and early forms of cervical cancer

Показатель Parameter	Радиоволновая конизация шейки матки в самосто- ятельном плане (контрольная группа) Radio wave conization of the cervix in an independent plan (control group)	Радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с лазерной фото- динамической тера- пией шейки матки Radio wave conization of the cervix in combination with laser photodynamic therapy of the cervix	Радиоволновая ко- низация шейки матки в сочетании с вакци- нацией квадριвалент- ной вакциной против вируса папилломы человека Radio wave conization of the cervix in combination with vaccination with a quadrivalent human papillomavirus vaccine	Радиоволновая конизация шейки матки в сочетании с местной противо- вирусной терапией препаратом Церви- кон-ДИМ Radio wave conization of the cervix in combination with local antiviral therapy with the drug Cervicon-DIM
Однолетняя безрецидивная выживаемость, % One-year relapse-free survival, %	90	86	83	91
Среднее время до возникно- вения рецидива (медиана [Q1; Q3], среднее $\pm$ стандартное отклонение, мин.—макс.), мес Mean time to relapse (median [Q1; Q3], average $\pm$ standard deviation, min—max), months	6,0 [2,0; 14,0] 18,4 $\pm$ 30,0 0,0—101,0	1,5 [0,8; 2,2] 1,5 $\pm$ 2,1 0,0—3,0	22,0 [3,5; 45,5] 27,0 $\pm$ 29,1 2,0—62,0	34,5 [17,2; 51,8] 34,5 $\pm$ 48,8 0,0—69,0

частота возникновения рецидивов HSIL варьирует от 2 до 50 % (в среднем — 15–17 %) и сильно зависит от факторов риска, рассчитывается индивидуально [10]. В связи с этим большинство авторов разрабатывают шкалы оценки риска рецидивирования [11]. Кроме того, риск развития РШМ в течение 15 и более лет после операции повышен по сравнению с популяцией без вмешательств на шейке матки. По этой причине такие пациентки нуждаются в долгосрочной стратегии наблюдения и профилактики возникновения рецидива HSIL. Среди факторов высокого риска рецидивирования наиболее изученными являются возраст старше 45–50 лет, вовлечение экто- и эндоцервикального краев резекции, ВПЧ-статус, наличие высокоонкогенных подтипов ВПЧ, а также наличие нескольких подтипов ВПЧ у одной пациентки (множественный характер поражения ВПЧ) [12, 13]. По данным нашего исследования, наиболее статистически высокозначимыми оказались возраст старше 36 лет, поражение эндоцервикальных крипт, положительный экзоцервикальный край резекции. ВПЧ-статус, по нашим данным, не являлся негативным фактором прогноза, что согласуется с данными Л.С. Мкртчян и соавт. [14]; это объясняется более глубокой интеграцией ВПЧ в геном клетки — высокоинтегрированными формами вируса, которые не распознаются тест-системами и дают ложноотрицательный результат. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 88 %, при этом у 12 % пациенток рецидив возник в течение первых 2 лет, что согласуется с рекомендациями по диспансерному наблюдению (более частое динамическое наблюдение (каждые 3 мес) в течение первых 2 лет после

лечения). У 5 пациенток рецидив возник через 8–10 лет после первичной эксцизии шейки матки, это указывает на необходимость пожизненного диспансерного наблюдения. Из существующих методов профилактики возникновения рецидивов местная противовирусная терапия препаратом Цервикон-ДИМ показала наибольшую безрецидивную выживаемость — 91 %. Парадоксально, что такой радикальный метод, как тотальная гистерэктомия, показал 82 % безрецидивную выживаемость ввиду дальнейших диспластических изменений влагалища, что говорит о необходимости проведения противовирусной терапии. Современные мировые данные также это подтверждают. В японском исследовании М. Такака и соавт. задают вопрос, является ли гистерэктомия радикальным методом лечения по сравнению с конизацией, и приводят следующие данные: рецидив вагинальной интраэпителиальной неоплазии категории 3 был обнаружен в 4 (2,6 %) случаях в группе гистерэктомии, что было аналогично частоте рецидива CIN 2/3 в группе конизации — 2,4 % случаев (12 из 491 пациентки) [15].

Клинический случай

Пациентка А., 40 лет. Диагноз: РШМ pT1b3N0M0. Хирургическое лечение (02.11.2023): расширенная тотальная гистерэктомия с транспозицией яичников, тазово-подвздошная лимфаденэктомия. Адъювантная лучевая терапия (дистанционный этап + брахитерапия). 02.11.2023 проведены расширенная тотальная гистерэктомия с транспозицией яичников, тазово-подвздошная лимфаденэктомия. Адъювантная лучевая терапия (дистанционный этап + брахитерапия). В ноябре 2024 г.

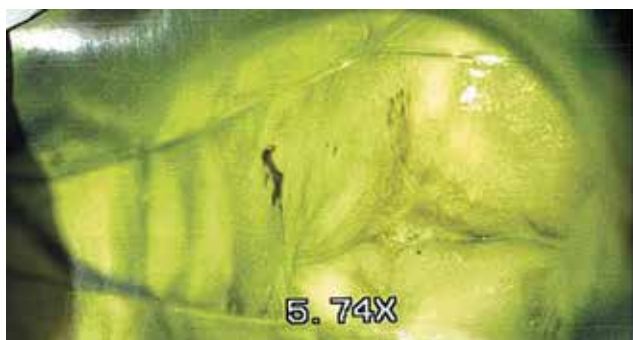


Рис. 5. Кольпоскопия. Рецидив HSIL в культе влагалища

Fig. 5. Colposcopy. Recurrence of HSIL in the vaginal stump

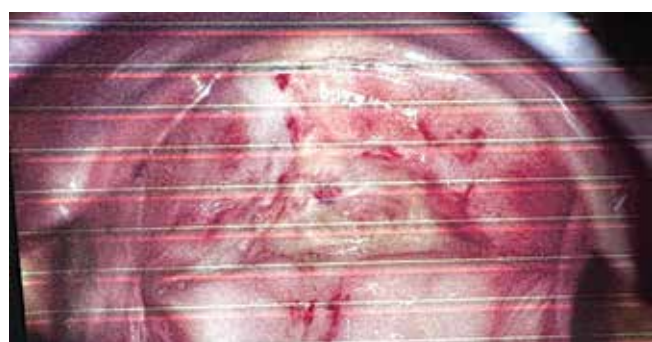
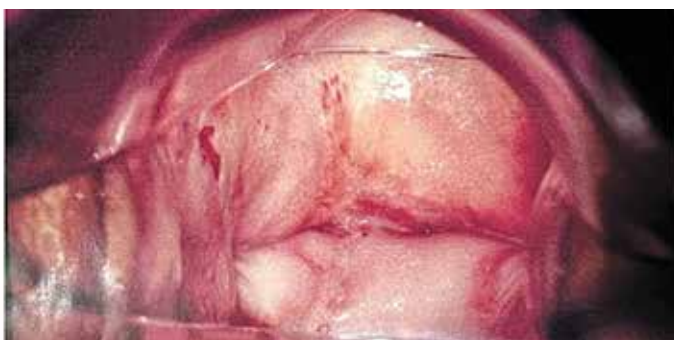


Рис. 6. Кольпоскопия. Состояние культи влагалища на 3-и сутки после фотодинамической терапии

Fig. 6. Colposcopy. Condition of the vaginal stump on the 3rd day after photodynamic therapy

по результатам кольпоскопии (рис. 5) и онкоцитологического исследования обнаружено низкодифференцированное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение. Биопсия и иммуногистохимическое исследование: HSIL. Анализ методом полимеразной цепной реакции ДНК ВПЧ: ВПЧ 45-го типа, в титре 7,1.

28.11.2024 выполнена фотодинамическая терапия верхней трети влагалища, назначен препарат Цервикон-ДИМ (рис. 6).

С учетом этих данных после хирургического лечения рецидива интраэпителиальных поражений шейки матки мы применили единственный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ (3,3'-дииндолилметан), зарегистрированный с прямым показанием «лечение дисплазии шейки матки». 3,3'-дииндолилметан — продукт физиологической конверсии индол-3-карбинола с широким спектром противоопухолевой активности, что подтверждено в экспериментах на животных моделях и в клинических исследованиях [16]. В опухолевых клетках 3,3'-дииндолилметан блокирует синтез онкобелка E7, препятствует конверсии эстрадиола в 16 α -ОНЕ1, индуцирует

процессы избирательного апоптоза вирус-инфицированных клеток, а также препятствует миграционной, инвазивной и ангиогенной активности опухолевых стволовых клеток [17, 18], которые, согласно современным представлениям, выступают главной причиной развития рецидивов и метастазов. В клинических исследованиях при гистологической оценке тканей шейки матки после аппликации Цервикон-ДИМ выявлялась полная эпителизация поверхности эрозии на фоне отсутствия воспалительной инфильтрации в подслизистом слое [19, 20]. С учетом данных, указывающих на значимую роль в канцерогенезе и развитии рецидивов HSIL ряда эпигенетических изменений в эпителии шейки матки, таких как гиперметилирование ДНК, и данных о том, что вещества растительного происхождения, такие как 3,3'-дииндолилметан, способны предотвращать аномальные эпигенетические нарушения, мы добавили к хирургическому лечению 3-месячный курс Цервикон-ДИМ интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Мы отметили хорошую переносимость и эффективность препарата.

Выводы

Проведенный анализ показал важность выявления факторов высокого риска рецидивирования; наиболее значимыми оказались возраст старше 36 лет, положительный край резекции, вовлечение эндоцервикальных крипт. Для каждой пациентки необходимы персонализированный подход и индивидуальный подбор противовирусной терапии. Наибольшую эффективность показала комбинированная терапия (конизация шейки матки + местная противовирусная терапия препаратом Цервикон-ДИМ). Перспективным предиктором негативного прогноза является положительная коэкспрессия p16, Ki-67. С целью раннего выявления рецидивов HSIL и начальных стадий РШМ возможно выполнение эндоцервикального кюретажа с помощью эндоцервикального резектора [21].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kulkarni A., Covens A., Durand N. et al. Role of HPV in the prediction of persistence/recurrence after treatment for cervical precancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2023;45(10):102171. DOI: 10.1016/j.jogc.2023.06.006
- Bittencourt D.D., Zanine R.M., Martins Sebastião A.P. et al. Risk factors for persistence or recurrence of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions. *Rev Col Bras Cir* 2023;50:e20233537. DOI: 10.1590/0100-6991e-20233537-en
- Ikeda M., Mikami M., Yasaka M. et al. Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for CIN 3: A retrospective study of 8,856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Gynecol Oncol* 2021;32(5):e68. DOI: 10.3802/jgo.2021.32.e68
- Andersson S., Megyesi D., Belkić K. et al. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. *Oncol Lett* 2021;22:684. DOI: 10.3892/ol.2021.12945
- Zhai F., Mu S., Song Yu. et al. Machine learning prediction of residual and recurrent high-grade CIN post-LEEP. *Cancer Manag Res* 2024;16:1175–87. DOI: 10.2147/CMAR.S484057
- Bogani G., DI Donato V., Sopracordevole F. et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):636–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.08.025
- Giannini A., Di Donato V., Sopracordevole F. et al. Outcomes of high-grade cervical dysplasia with positive margins and HPV persistence after cervical conization. *Vaccines (Basel)* 2023;11(3):698. DOI: 10.3390/vaccines11030698
- Ding T., Li L., Duan R. et al. Risk factors analysis of recurrent disease after treatment with a loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;160(2):538–47. DOI: 10.1002/ijgo.14340
- Casajuana-Pérez A., Ramírez-Mena M., Ruipérez-Pacheco E. et al. Effectiveness of prophylactic human papillomavirus vaccine in the prevention of recurrence in women conized for HSIL/CIN 2–3: The VENUS Study. *Vaccines* 2022;10:288. DOI: 10.3390/vaccines10020288
- Abdulaziz A.M.A., You X., Liu L. et al. Management of high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin after LEEP conization: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(20):e26030. DOI: 10.1097/MD.00000000000026030
- Wang X., Xu J., Gao Y., Qu P. Necessity for subsequent surgery in women of child-bearing age with positive margins after conization. *BMC Womens Health* 2021;21(1):191. DOI: 10.1186/s12905-021-01329-x. Erratum in: *BMC Womens Health* 2021;21(1):228. DOI: 10.1186/s12905-021-01367-5
- Chen J.Y., Wang Z.L., Wang Z.Y., Yang X.S. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(41):e12792. DOI: 10.1097/MD.00000000000012792
- Bogani G., Lalli L., Sopracordevole F. et al. Development of a nomogram predicting the risk of persistence/recurrence of cervical dysplasia. *Vaccines (Basel)* 2022;10(4):579. DOI: 10.3390/vaccines10040579
- Мкртчян Л.С., Киселева В.И., Крикунова Л.И. и др. Статус и молекулярно-генетические параметры папилломавирусной инфекции: индивидуальные особенности и ассоциативные связи с клиничко-морфологическими факторами рака шейки матки. *Южно-Российский онкологический журнал* 2024;5(2):53–65. DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-2-6
- Mkrtychyan L.S., Kiseleva V.I., Krikunova L.I. et al. Status and molecular genetic parameters of papillomavirus infection: individual characteristics and associations with clinical and morphological factors of cervical cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer* 2024;5(2):53–65. (In Russ.). DOI: 10.37748/2686-9039-2024-5-2-6
- Tanaka M., Yamanoi K., Taki M. et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Is hysterectomy a “definitive” treatment compared to conization? *J Obstet Gynaecol Res* 2023;49(9):2361–9. DOI: 10.1111/jog.15723
- Banerjee S. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): From bench to clinic. *Mutat Res* 2011;728:47–66.
- 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.
- 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
- 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.).
- 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 at: <https://patents.google.com/patent/RU2318510C1/ru>. (In Russ.).
- Адамян Л.В., Макиян З.Н., Шумейкина А.О., Красильников С.Э. Эндоцервикальный резектор — полезная модель. Заявка от 06.12.2024. Adamyan L.V., Makiyan Z.N., Shumeykina A.O., Krasilnikov S.E. Endocervical resector — utility model. Application from 06.12.2024.

Вклад авторов

А.О. Шумейкина: анализ полученных данных, написание статьи;
А.Г. Кедрова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
Е.А. Жданова, А.В. Тархов: обзор публикаций по теме статьи;
С.Э. Красильников: разработка концепции научной работы, получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.O. Shumeykina: analysis of the obtained data, writing the article;
A.G. Kedrova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
E.A. Zhdanova, A.V. Tarkhov: review of publications on the topic of the article;
S.E. Krasilnikov: development of the concept of the scientific work, obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>
С.Э. Красильников / S.E. Krasilnikov: <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Novosibirsk National Research State University. The study was retrospective.