

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ НЕОПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ШЕЙКЕ МАТКИ ДЛЯ ВЫБОРА ЛЕЧЕБНО- ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В СЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ СКРЫТОГО ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Л.И. Короленкова, Ж.А. Завольская

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

В статье описано использование клинико-морфологической концепции развития неопластического процесса в шейке матки. Концепция применялась для выработки тактики ведения на примере сложного клинического случая больной в постменопаузе с микроинвазивным раком шейки матки. Больная обратилась с аномальными результатами мазков шейки матки — HSIL, имея в анамнезе LSIL в мазках без дополнительного обследования и лечения в течение 1,5 лет. Объект для биопсии на эктоцервиксе отсутствовал, и инвазивная опухоль не была обнаружена в материале первой конизации, где выявлены CIN2–3 с положительным по CIN последующим соскобом канала. Экцизионная тактика определялась, несмотря на отсутствие аномалий в мазках после конизации, исходя из клинико-морфологической концепции течения цервикальных неоплазий, разработанной авторами статьи ранее. Скрытая микроинвазия была расположена очень высоко в области перехода в истмическую часть тела матки и необычно глубоко по протяженности крипт, что наблюдается редко. Выполненная дважды конизация позволила диагностировать преинвазивные очаги в нижней половине канала и увеличить доступность крипт для исследования в результате их обрезания и попадания клеток рака в мазки после двух конизаций. Это, с учетом сохранившейся и растущей вирусной нагрузки, привело к решению о гистерэктомии, в процессе которой была обнаружена инвазия. Разработанная нами клинико-морфологическая концепция развития неопластического процесса в шейке матки позволила избежать ошибок в этом сложном случае и диагностировать процесс в начальной стадии.

Ключевые слова: рак *in situ* шейки матки, HGSIL, CIN2–3, микроинвазивный рак шейки матки, сложности диагностики, конизация, клинико-морфологическая концепция.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CONCEPT OF THE DEVELOPMENT OF NEOPLASTIC PROCESS IN THE CERVIX FOR THE CHOICE OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC STRATEGY IN DIFFICULT CASES OF LATENT INVASIVE CERVICAL CANCER (A CLINICAL CASE PRESENTATION)

L.I. Korolenkova, Zh.A. Zavolskaya

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The article presents the use of clinical and morphological concept of the development of neoplastic process in the cervix to devise a strategy of management based on a difficult clinical case of a menopause patient with microinvasive cervical cancer. The patient presented with abnormal cervical smear test results — HSIL, having had a history of LSIL in the smears without having undergone additional examination and treatment for 1,5 years. There was no visible object for biopsy on the ectocervix, and an invasive tumor had not been found in the first conization tissue sample, that had revealed CIN2–3 with positive for CIN in subsequent scraping of the endocervical canal. Despite the absence of abnormalities in the smears after conization, excision strategy was defined based on the clinical and morphological concept of the course of cervical neoplasias which we had developed earlier. Latent microinvasion was located very high in the zone of transition to the isthmic part of the uterine body and uncommonly deep along the length of the crypts

which is observed rarely. Cervical conization, performed twice, allowed to diagnose preinvasive foci in the lower part of the canal and to increase the area of the crypts available for visualization and examination after their excision and inclusion of cancer cells into the smears after two conizations, that along with preserved and growing viral load, led to a decision to perform a hysterectomy that revealed invasion. Clinical and morphological concept of the development of neoplastic process in the cervix, introduced by us, contributed to avoiding mistakes in this challenging case and to diagnosing the process at an early stage.

Keywords: *cervical cancer in situ, HGSIL, CIN2–3, microinvasive cervical cancer, diagnostic challenges, conization, clinical and morphological concept.*

Инвазивному раку шейки матки (РШМ) всегда предшествуют тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии HGSIL (CIN2–3), в том числе преинвазивный рак (*cr in situ*) [1]. Инвазия развивается лишь у части больных в течение 3–30 лет [2]. Инвазия начинается с разрушения базальной мембраны желатиназами, выделяемыми агрессивными опухолевыми клетками, которые затем «выселяются» в подэпителиальное пространство, имеют контакт с межклеточной жидкостью и могут попадать в лимфатические и кровеносные сосуды [3]. До момента инвазии проходит длительное время, когда возможно раннее обнаружение и несложное органосохраняющее лечение, особенно важное для сохранения фертильности, так как на этом этапе заболевание поражает преимущественно женщин репродуктивного возраста [1]. Далее процесс вступает в достаточно продолжительную микроинвазивную стадию (1a1 и 1a2 стадии), при которой также эффективны органосохраняющие вмешательства [4–6].

Множество экспертов во всем мире ищут пути улучшения цервикального скрининга и ранней диагностики РШМ. Наиболее частым инструментом скрининга и ранней диагностики служит цитологическое исследование, которое является специфичным, но недостаточно чувствительным методом для обнаружения неоплазии [7, 8]. В связи с этим в последнее время в качестве первичного инструмента скрининга используется тестирование на вирусы папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) в связи с более высокой чувствительностью (далее ВПЧ-тест). ВПЧ-тест также применяется для диагностики неопластического процесса у женщин с аномальными результатами

цитологического исследования, таких как атипические клетки неясного значения (ASCUS) и легкие эпителиальные поражения (LSIL), чтобы обнаружить женщин с наиболее высокими рисками HGSIL (CIN2–3) и РШМ [7, 8]. И все же часто мы диагностируем процесс на этапе инвазивного РШМ более чем 1a1 стадии.

Ранее авторами была изложена клинкоморфологическая концепция формирования неопластического процесса в шейке матки с кольпоскопическими и морфологическими параллелями, основанная на результатах собственного исследования и объясняющая частые клинические ошибки в диагностике и лечении неопластического процесса. В концепции определены объективные причины гиподиагностики, такие как:

- 1) смещение с течением времени переходной зоны (стыка цилиндрического и плоского эпителиев) вместе с очагами неоплазии центрального, а затем и выше, в цервикальный канал, что делает их недоступными кольпоскопической визуализации (II и III типы зоны трансформации (ЗТ)). С увеличением возраста больной и времени персистенции тяжесть поражений увеличивается, а возможности их визуализации на эктоцервиксе уменьшаются, эндоцервикальные крипты поражаются все выше по ходу канала и глубже;

- 2) полиморфность поражений — сочетание неоплазий разной степени у одной больной;

- 3) преимущественное поражение эндоцервикальных крипт и скрытой ЗТ при III типе ЗТ, иногда даже при отсутствии поражений на эктоцервиксе;

- 4) степень неоплазии, предполагаемая цитологически, не всегда совпадает с окончательным гистологическим результатом [1, 4].

Цель данной публикации — демонстрация неполноценной диагностики и отсрочки лечения инвазивного РШМ у пациентки с недооценкой опухолевого процесса при легких эпителиальных поражениях в цервикальных мазках и отсутствии кольпоскопических аномалий. Задачами являются:

1) поэтапный разбор ошибок и адекватных диагностических мероприятий;

2) анализ ошибок, коррекция и планирование диагностических и лечебных действий с точки зрения клинико-морфологической концепции развития цервикальных неоплазий, приведших в конечном итоге к установлению правильного диагноза и эффективному лечению.

Описанный клинический случай демонстрирует правомочность разработанной авторами клинико-морфологической концепции и важность ее практического применения во избежание диагностических и лечебных ошибок.

Описание случая

Больная Г., 60 лет, обратилась в научно-консультативное отделение с аномальными результатами мазков шейки матки — HSIL: тяжелые интраэпителиальные поражения, соответствующие HGSIL (CIN2–3) без гистологической верификации процесса. В анамнезе в течение 1,5 лет трижды мазки аномальные, соответствующие легким эпителиальным поражениям — LSIL.

При гинекологическом осмотре слизистая вульвы и влагалища не изменена. Шейка матки диаметром 1,9 см, длиной 1,8 см — небольших размеров. Надвлагалищная часть не утолщена. Матка не увеличена. Придатки не пальпируются. Параметрии свободны.

По результатам кольпоскопии: адекватная кольпоскопия, III тип ЗТ, переходная зона не видна. Шейка матки покрыта атрофичным, соответствующим возрасту, нормальным йод-ослабленным эпителием, без укусно-белого эпителия на эктоцервиксе. Заключение: без аномальных кольпоскопических картин, без объектов для биопсии.

В повторных мазках, взятых с эктоцервикса и из эндоцервикса, — HSIL.

ВПЧ-тест двойного гибридного захвата на вирусы высокого канцерогенного риска позитивный, с высокой вирусной нагрузкой — 954 RLU (люминоединиц). По данным типирования ВПЧ ВКР обнаружен 16-й тип вируса.

Маркер SCC — в пределах нормальных показателей.

По данным комплексного ультразвукового исследования — без признаков опухолевого поражения гениталий и метастазирования, без визуализируемой опухоли шейки матки.

Учитывая HSIL в мазках, позитивный ВПЧ-тест с очень высокой вирусной нагрузкой, давность анамнеза аномалий в мазках, возраст больной (60 лет), безусловно длительное время персистенции ВПЧ, с диагностической и лечебной целью выполнена электрохирургическая высокочастотная (ЭХВЧ) конизация с выскабливанием остатка цервикального канала. Гистологическое заключение: CIN2–3 с фокусами рака *in situ* с распространением на крипты канала без признаков инвазивного роста, края резекции конуса «чистые». В материале последующего соскоба цервикального канала — CIN3. Такое заключение свидетельствовало о положительном эндоцервикальном крае резекции и предполагало более высокое расположение неопластического процесса, что может соответствовать остаточной неоплазии (у 30–40% больных). Больная вызвана для контрольного обследования и реконизации.

При осмотре остаток шейки — без признаков поражений, заканчивается эпителизация. Цитологически в мазках — послеоперационные изменения без атипии, вирусная нагрузка снизилась до 134 RLU. По международному стандарту, было допустимо наблюдение.

Несмотря на отсутствие кольпоскопических изменений, при нормальных результатах цитологических мазков, учитывая сохранившуюся вирусную нагрузку и положительный по CIN3 после конизации соскоб канала, для исключения остаточных поражений выполнена реконизация с дорезкой краев (всей влагалищной порции) с выскабливанием остатка цервикального канала надвлагалищной порции шейки матки. Гистологически во всех трех объектах — без признаков опухоли и дисплазии,

койлоцитоз. При контрольном обследовании через 3 мес: шейка матки удалена до влагалищных сводов с ненарушенным эпителием.

Кольпоскопически на поверхности шейки матки нормальный атрофичный иодослабленный эпителий, ЗТ удалена, новая зона стыка не видна, без ацетобелого эпителия, без аномальных кольпоскопических картин. В мазках с эктоцервикса цитологически — HSIL, соответствует CIN2, а в мазках из крипт канала щеткой — HSIL+, подозрение на плоскоклеточный рак. Отмечен рост вирусной нагрузки со 134 до 400 люминоединиц. При УЗИ комплексом и МРТ малого таза — без опухоли шейки матки и метастазов. Из-за невозможности исключить неопластический процесс в крипах надвлагалищной части шейки матки больной рекомендована пангистерэктомия со срочным гистологическим исследованием для решения вопроса о целесообразности лимфаденэктомии.

В связи со сложностью случая для установления стадии процесса гистологические препараты от двух конизаций были дважды пересмотрены и блоки дорезаны. На периферии одного из 9 кусочков шейки матки от дорезки материала реконизации обнаружена крипта с преинвазивным раком с подозрением на микроинвазию.

Больной выполнена тотальная гистерэктомия со срочным гистологическим исследованием. Заключение по криосрезам *cito*: микроинвазивный рак с инвазией на уровне эндоцервикальных крипт на глубину 2 мм на фоне рака *in situ* — стадия заболевания 1a1. По результатам планового гистологического исследования предположена инвазия до 6 мм, однако при пересмотре отмечена такая глубина залегания пораженной крипты, при глубине инвазии 2 мм, также обнаружена лимфоваскулярная инвазия. Стадия заболевания 1a1 с лимфоваскулярной инвазией с глубоким и высоким поражением крипт в надвлагалищной части.

Больной ввиду лимфоваскулярной инвазии и глубины залегания процесса в толще проведена дистанционная лучевая терапия.

Пациентка жива более 4 лет без прогрессирования заболевания.

Обсуждение диагностических и лечебных мероприятий с точки зрения клинико-морфологической концепции

Обращает на себя внимание, что пациентка подвергалась регулярным гинекологическим осмотрам с цитологическим исследованием каждые 6 мес за последние 1,5 года (трижды) с аномальными результатами LSIL без адекватного дообследования: без ВПЧ-тестирования на ВПЧ ВКР, кольпоскопии, биопсии или эксцизии ЗТ. Несмотря на LSIL в мазках и менопаузальный возраст больной, когда можно было предположить длительно первичную ВПЧ ВКР и CIN, обследование не было предпринято в расчете на то, что LSIL можно не лечить, и не принималось во внимание вероятное занижение степени поражений по цитологическим результатам. При данном обследовании поражение на эктоцервиксе кольпоскопически не было обнаружено, что также закономерно, учитывая возраст больной и III тип ЗТ. Можно было предположить расположение очагов неоплазии внутри цервикального канала в невидимой ЗТ и эндоцервикальных крипах. В подобных случаях при HSIL некоторые авторы предлагают попытку обнаружения неоплазии с помощью рандомных («слепых») биопсий или выскабливания цервикального канала [9, 10]. В более раннем нашем исследовании, как и в исследованиях других авторов, нами была показана низкая информативность предварительного выскабливания по сравнению с материалами последующей конизации [1, 10–12]. Выскабливание не обнаруживало присутствующей неоплазии у каждой второй больной [12].

Несмотря на отсутствие поражений на эктоцервиксе, нами предположены как минимум HGSIL (CIN2–3) в скрытой ЗТ и эндоцервикальных крипах и выбрана адекватная тактика: конизация шейки матки с выскабливанием остатка цервикального канала. Во многих исследованиях показана высокая предсказательная ценность положительного цитологического результата HSIL и обнаружения CIN3+ в материале последующей эксцизии в 50–70% случаев [13–15].

Закономерно, что при цитологическом исследовании степень неоплазии может быть недооценена и в итоге может не соответствовать окончательному гистологическому заключению, что имело место у данной пациентки, учитывая наличие микроинвазивного рака 1,5 года назад.

При том, что был отмечен положительный край резекции от первой конизации (CIN3 в последующем соскобе), перед 2-й конизацией аномалии в мазках не были обнаружены, но отмечен позитивный ВПЧ-тест с высокой и прогрессивно растущей вирусной нагрузкой. При этом после 2-х конизаций в цервикальных мазках с эктоцервикса аномалий не было обнаружено, а в мазках из цервикального канала HSIL+, подозрение на рак, что свидетельствовало о неполной эффективности предыдущих двух конизаций и расположении процесса еще выше. После удаления полностью влагалищной части шейки матки в дальнейшем была предпринята гистерэктомия, обнаружившая наличие микроинвазии 2 мм глубиной с LVSI крайне высоко, близ истмической части, что можно признать закономерным, учитывая возраст больной и длительность времени персистенции.

На фоне инфицирования в молодом возрасте ВПЧ ВКР при отсутствии эктопии неоплазии развивались скрыто в эндоцервикальных криптах в течение 20–30 лет, а к возрасту 60 лет процесс поднялся высоко — до перехода в тело матки и распространялся очень глубоко по ходу крипт. По данным исследований, глубина поражения крипт у абсолютного большинства больных не превышает 5 мм, а у больной была глубина 6 мм [1, 16, 17], где и произошла микроинвазия, обнаруженная лишь впоследствии уже в операционном материале.

У 97% больных по материалу первой конизации устанавливаются окончательный диагноз степени неоплазии, и они излечиваются конизацией. Лишь у 7% больных остается клинически значимая вирусная нагрузка, при этом лишь у 3–6% выявляется неизлеченность и чаще среди больных с сохранившейся вирусной нагрузкой [1, 18, 19]. Тем не менее, по данным метаанализа I. Kalliala (2020), риски развития инвазивного рака после успешного лече-

ния CIN с помощью конизации остаются повышенными против общепопуляционного в течение 20 лет [20], что говорит о длительности естественного течения неопластического процесса. Наша больная не вошла в обширную группу излеченных после первой конизации.

На момент обращения больной имелись скрытые мультифокальные очаги разной степени неоплазии в шейке матки с очень высоким и глубоким расположением участков инвазии по ходу канала более 3,5 см вверх от линии эктоцервикса. Выполненные конизации позволили диагностировать преинвазивные очаги в нижней половине канала и увеличить доступность крипт для исследования в результате их обрезания и попадания неопластических клеток в мазки, взятые щеткой из остатков пораженных крипт. Это предопределило необходимость гистерэктомии с окончательным обнаружением и излечением инвазивного рака.

Заключение

В статье продемонстрирована сложность диагностики патологии шейки матки, связанной с высоким расположением неопластического процесса в цервикальном канале, близ истмической части и глубоко в эндоцервикальных криптах у пациентки в постменопаузальном периоде. При этом на эктоцервиксе не было кольпоскопических аномалий, отсутствовал объект для биопсии. Инвазия не была обнаружена в материалах первой и второй конизации, а только в материале гистерэктомии. При наличии остаточного инвазивного процесса отсутствовали цитологические аномалии между первой и второй конизацией, но ВПЧ-тест сохранялся со значимой вирусной нагрузкой. Показаны традиционные ошибки в тактике ведения у конкретной больной при выявлении LSIL в мазках за 1,5 года до эксцизионных вмешательств с возможностью более раннего обнаружения процесса до развития инвазии. Разработанная авторами статьи клиничко-морфологическая концепция развития неопластического процесса в шейке матки, примененная для определения тактики, позволила избежать ошибок в этом сложном случае и диагностировать рак шейки матки в начальной стадии инвазии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. — М.: ООО «Ай-Пи», 2017. — 300 с.
2. Doorbar J. Host control of human papillomavirus infection and disease // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb;47:27–41. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.001. Epub 2017 Aug 12.
3. Kurmyshkina O., Kovchur P., Schegoleva L., Volkova T. Markers of Angiogenesis, Lymphangiogenesis, and Epithelial-Mesenchymal Transition (Plasticity) in CIN and Early Invasive Carcinoma of the Cervix: Exploring Putative Molecular Mechanisms Involved in Early Tumor Invasion // *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 6;21(18):6515. doi: 10.3390/ijms21186515.
4. Обязательные формы предрака и инвазивный рак шейки матки: руководство для врачей / [Краснопольский В.И., Короленкова Л.И., Зароченцева Н.В. и др.]; под общ. ред. акад. РАН В.И. Краснопольского. — М.: Специальное изд-во мед. кн., 2017. — 160 с.
5. Athanasiou A., Veroniki A.A., Efthimiou O., Kalliala I., Naci H., Bowden S., Paraskevaidi M., Martin-Hirsch P., Bennett P., Paraskevaidis E., Salanti G., Kyrgiou M. Comparative efficacy and complication rates after local treatment for cervical intraepithelial neoplasia and stage 1a1 cervical cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis from the CIRCLE Group // *BMJ Open*. 2019 Aug 2;9(8):e028008. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028008.
6. Xiao F.Y., Wang Q., Zheng R.L., Chen M., Su T.T., Sui L. Diagnosis and Treatment Value of Colposcopy and Loop Electrosurgical Excision Procedure in Microinvasive Cervical Cancer: Analysis of 135 Cases // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2016;51(3):186–191. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.03.005.
7. Wentzensen N., Schiffman M., Palmer T., et al. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening // *J Clin Virol*. 2016;76(Suppl 1):S49–55.
8. Perkins R.B., Guido R.L., Saraiya M., Sawaya G.F., Wentzensen N., Schiffman M., Feldman S. Summary of Current Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Test Results: 2016–2020 // *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Jan;30(1):5–13. doi: 10.1089/jwh.2020.8918.
9. Hu S.Y., Zhang W.H., Li S.M., et al. Pooled analysis on the necessity of random 4-quadrant cervical biopsies and endocervical curettage in women with positive screening but negative colposcopy // *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6689. doi:10.1097/MD.0000000000006689.
10. Pretorius R.G., Belinson J.L., Burchette R.J., Wu R., Qiao Y.L. Key Determinants of the Value of Random Cervical Biopsy at Colposcopy // *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(4):241–247. doi:10.1097/LGT.0000000000000485.
11. Liu A.H., Walker J., Gage J.C., Gold M.A., Zuna R., Dunn S.T., Schiffman M., Wentzensen N. Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology // *Obstet Gynecol*. 2017 Dec;130(6):1218–1225. doi: 10.1097/AOG.0000000000002330.
12. Suzuki Y., Cho T., Mogami T., Yokota N.R., Matsunaga T., Asai-Sato M., Hirahara F., Nojima M., Mori M., Miyagi E. Evaluation of endocervical curettage with conization in diagnosis of endocervical lesions // *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Apr;43(4):723–728. doi: 10.1111/jog.13260. Epub 2017 Feb 6.
13. Chen L.M., Liu L., Tao X., He Y., Guo L.P., Zhang H.W., Zhou X.R., Sui L. [Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2019 Aug 25;54(8):534–540. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.08.006.
14. Farnsworth A., Roberts J.M., Garland S.M., Crescini J., Kaldor J.M., Machalek D.A. Detection of high-grade cervical disease among women referred directly to colposcopy after a positive HPV screening test varies with age and cytology findings // *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3068–3074. doi: 10.1002/ijc.33128. Epub 2020 Jun 17.
15. Jordão P.M., Russomano F.B., Gerbauld G.T., Andrade C.V., Osorio C.F.E.M. Accuracy of endocervical cytological tests in diagnosing preinvasive lesions of the cervical canal in patients with type 3 transformation zone: a retrospective observational study // *Sao Paulo Med J*. 2020 Jan-Feb;138(1):47–53. doi: 10.1590/1516-3180.2019.0435.R1.19112019.
16. Papoutsis D., Underwood M., Williams J., Parry-Smith W., Panikkar J. Expansile Endocervical Crypt Involvement by CIN2-3 as a Risk Factor for High Grade Cytology Recurrence After Cold Coagulation Cervical Treatment // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020 Sep;80(9):941–948. doi: 10.1055/a-1202-2157. Epub 2020 Sep 2.
17. Okazaki C., Focchi G.R., Taha N.S., Almeida P.Q., Schimidt M.A., Speck N.M., Ribalta J.C. Depth of glandular crypts and its involvement in squamous intraepithelial cervical neoplasia submitted to large loop excision of transformation zone (LLETZ) // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):48–50.
18. Rabasa J., Bradbury M., Sanchez-Iglesias J.L., Guerrero D., Forcada C., Alcalde A., Pérez-Benavente A., Cabrera S., Ramon-Cajal S., Hernandez J., Dinares C., García A., Centeno C., Gil-Moreno A. Evaluation of the intraoperative human papillomavirus test as a marker of early cure at 12 months after electrosurgical excision procedure in women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a prospective cohort study // *BJOG*. 2020 Jan;127(1):99–105. doi: 10.1111/1471-0528.15932. Epub 2019 Sep 25.

19. Byun J.M., Jeong D.H., Kim Y.N., Jung E.J., Lee K.B., Sung M.S., Kim K.T. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia // *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13606. doi: 10.1097/MD.00000000000013606.

20. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A.A., Salanti G., Efthimiou O., Raftis N., Bowden S., Paraskevaidi M., Aro K., Arbyn M., Bennett P., Nieminen P., Paraskevaidis E., Kyrgiou M. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):213–227. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.004. Epub 2020 Jan 3..

АВТОРЫ

Короленкова Любовь Ивановна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 23, e-mail: l.korolenkova@mail.ru

Korolenkova Luibov I., PhD, MD, senior scientist of Consulting department, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 23, e-mail: l.korolenkova@mail.ru

Завольская Жанна Александровна, кандидат медицинских наук, зав. научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 23, e-mail: j.zavolskaya@yandex.ru

Zavolskaya Zhanna A., PhD, head of Consulting department, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., e-mail: j.zavolskaya@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.