

Рак шейки матки: современные подходы к раннему выявлению и лечению

Рак шейки матки остается одной из ведущих причин онкологических заболеваний среди женщин. В рамках научно-практической конференции (Москва, 22 февраля 2025 г.) ведущие российские эксперты обсудили современные подходы к раннему выявлению рака шейки матки, инновационные методы диагностики и лечения предраковых и онкологических заболеваний шейки матки.

Открывая конференцию, заместитель директора Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета медицины, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист по гинекологии Минздрава России Лейла Владимировна АДАМЯН подчеркнула актуальность вопросов раннего выявления предраковых состояний у женщин, профилактики и лечения рака шейки матки (РШМ) в масштабах страны.

«Сегодня в центре внимания – обмен знаниями, данные новых исследований, обновленные клинические рекомендации по ведению пациенток с предраковыми состояниями шейки матки, возможности диагностики и лечения РШМ», – отметила эксперт. Как известно, РШМ занимает лидирующее место в структуре

онкологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста. При этом до 50% РШМ диагностируется на запущенных стадиях, что не может не отражаться на демографических показателях. РШМ считается потенциально предотвратимым заболеванием. Главное – выявить предраковые состояния шейки матки на ранней стадии и своевременно начать лечение. В настоящее время в связи с ростом выявляемых предраковых и раковых процессов шейки матки ключевое значение имеет повышение эффективности лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Установлено, что инфицирование ВПЧ – необходимое условие развития РШМ и встречается практически в 100% случаев данного типа рака. В 2024 г. в России были обновлены клинические рекомендации по цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN), эрозии и эктропиону шейки матки с указанием группы лекарственных препаратов,

действие которых направлено на продуктивный компонент ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессирование предрака шейки матки.

Академик Л.В. Адамьян подчеркнула, что сегодня в нашей стране реализуется ряд государственных проектов, нацеленных на сохранение здоровья женщин. Среди них – пилотный проект «Репродуктивное здоровье», национальные проекты «Здравоохранение», «Семья», «Продолжительная и активная жизнь», «Кадры», а также федеральный проект «Охрана материнства и детства». Кроме того, осуществляется просветительская работа среди врачей, направленная на сохранение здоровья женщин, в том числе на снижение онкологической заболеваемости. Проводятся международные конгрессы, лекции ведущих мировых экспертов, целью которых является повышение знаний врачей в вопросах диагностики, профилактики и лечения предраковых и онкологических заболеваний шейки матки.

Взгляд онколога на проблему рака шейки матки

Как отметила д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России, заведующая отделением онкологии Федерального

научно-клинического центра ФМБА России, главный онколог ФМБА России Анна Генриховна КЕДРОВА, в стране наблюдается стабильный рост показателей заболеваемости РШМ среди женщин разного возраста. По данным, опубликованным в 2024 г., в России на диспансерном учете

по РШМ состоят 188 тыс. женщин. В 2023 г. выявлено 15 330 новых случаев РШМ. Заболеваемость РШМ в 2023 г. составила 15,4 случая на 100 тыс. женского населения. Из них активно выявлены и приглашены на диспансеризацию всего 36,4%. Смертность в течение первого года с момента установления диагноза РШМ составляет 12,7%, среди пациенток со стадиями III–IV – 32–33%¹.

¹ Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2024.

Научно-практическая конференция «Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: внимание к деталям, или на страже защиты шейки матки»

Высокий уровень заболеваемости РШМ требует широкого внедрения правильно организованных скрининговых программ. Особое значение имеет скрининг, направленный на выявление ВПЧ, поскольку ВПЧ-ассоциированные инфекции служат основным этиологическим фактором злокачественной трансформации эпителия шейки матки. Выявление ВПЧ в рамках профилактической диагностики позволяет назначить раннее лечение для сокращения времени персистенции вируса и предотвращения предраковых изменений шейки матки. Важным аспектом борьбы с заболеваемостью РШМ является вакцинопрофилактика. Сегодня крайне актуально внедрение программ вакцинации от ВПЧ на федеральном уровне.

К неотъемлемым составляющим эффективности программ скрининга РШМ относят повышение уровня образования сообщества. Широкое информирование женщин о необходимости профилактики и раннего выявления предраковых изменений шейки матки, скрининга ВПЧ, регулярного посещения гинеколога будет способствовать снижению риска развития РШМ. Согласно рекомендациям, скринингом должны быть охвачены не менее 80% женщин. Однако в реальности даже в Центральном округе Москвы этот показатель составляет всего 25%. Таким образом, основными направлениями повышения эффективности программ скрининга РШМ являются увеличение количества обследуемых, использование современных методов диагностики (тест на ДНК ВПЧ, цитологическое исследование) и лечения предрака с последующим наблюдением.

Скрининг на РШМ, хотя и предусмотрен клиническими рекомендациями, в России носит «попартунистический характер»: женщина посещает гинеколога по собственному желанию. При реализации целевых программ скрининга на РШМ среди здоровых женщин лишь в 1% случаев выявляются патологические изменения эпителия шейки матки, включая плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени

(high grade squamous intraepithelial lesions – HSIL). При этом получены данные об эффективности выявления предрака и РШМ на ранней стадии во время диспансеризации. Так, при проведении скрининговых программ в рамках плановой диспансеризации в отдельно взятом городе выявляемость патологии шейки матки на ранней стадии составляет 12%.

Накопленные данные подтверждают необходимость дальнейшего усовершенствования подходов к проведению скрининга на РШМ на территории РФ. Следует отметить, что в 2023 г. охват скринингом на РШМ женского населения в России составил всего 27%, тогда как в лечебных учреждениях ФМБА России – 87%. Заболеваемость РШМ на закрытых территориях ФМБА России составила всего 4,8 на 100 тыс. женского населения в год, что в три раза ниже, чем в целом по стране.

Профессор А.Г. Кедрова подчеркнула, что лечебные учреждения, на базе которых проводится скрининг на РШМ, должны реализовывать скрининговую программу, используя разработанные подходы и методы скрининга, осуществлять контроль за приемом материала для цитологического исследования. Эффективность скрининга на предраковые состояния шейки матки и РШМ напрямую связана с повышением заинтересованности пациенток, использованием средств масс-медиа для популяризации скрининга, профилактическими акциями.

На состояние шейки матки влияют гормональные, травматические, воспалительные изменения, изменения pH среды, микробиоты влагалища. Под воздействием различных факторов формируются визуальные и кольпоскопические признаки метаплазии шейки матки. На фоне активной метаплазии шейки матки происходит инфицирование ВПЧ. В результате длительной персистенции ВПЧ постепенно происходит трансформация эпителия и развиваются диспластические изменения шейки матки. При этом бактериальный вагиноз способствует длительной персистенции ВПЧ и ре-

цидивам заболевания. Как известно, при бактериальном вагинозе повышается pH влагалища и возрастает относительный риск ВПЧ-инфекции. В образовании капсида ВПЧ участвуют белки L1 и L2. Они отвечают за формирование структурных компонентов вирусного капсида и пространственную трансформацию. Благодаря белкам L1 и L2 ВПЧ при pH среды 6–6,5 легко трансформируется, проникает в клетки хозяина и индуцирует в них изменения за счет нарушения структуры мембран. При нормальном pH влагалища вирус не персистирует и самоэлиминируется из организма.

Иммунные дисфункции, непродуктивное воспаление сопровождают развитие тяжелых повреждений эпителия шейки матки. Инфекция ВПЧ поддерживает хронические воспалительные процессы и индуцирует изменения структуры эпителия шейки матки.

Сегодня основные задачи профилактики вирусных инфекций – поиск причины заболевания, восстановление pH влагалища и сокращение периода персистенции вируса. Эффективным методом восстановления кислой среды во влагалище, препятствующей размножению патогенных микроорганизмов, является использование препаратов, содержащих лактобактерии в форме интравагинальных суппозиторий.

В заключение профессор А.Г. Кедрова отметила, что при ведении пациенток с предраковыми изменениями эпителия шейки матки и ранними стадиями РШМ важен индивидуальный подход, включающий тщательный анализ данных исследований зоны трансформации на шейке матки и визуальных изменений, выявление персистенции ВПЧ. Кроме того, при выборе методов лечения следует учитывать нарушения pH влагалища и возможность назначения препаратов с лактобактериями для восстановления и поддержания на нормальном уровне показателей вагинального pH, что способствует повышению иммунной защиты и снижению риска перехода эпителия шейки матки в рак.

Предраковые состояния шейки матки и возможности своевременной диагностики

Современным подходам к ранней диагностике предраковых состояний шейки матки посвятила свой доклад д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета медицины Галина Николаевна МИНКИНА. Она отметила, что концепция предрака шейки матки не была постоянной, менялись морфологическая терминология, классификации и, как следствие, тактика ведения пациенток. Первоначально термин «дисплазия» применительно к шейке матки был введен J.W. Reagan в 1953 г. Классификация предусматривала четыре интраэпителиальных стадии: слабую, умеренную, тяжелую дисплазию и карциному *in situ* шейки матки². В то время к значительному поражению шейки матки относили только карциному *in situ*, дисплазия считалась обратимым процессом. За пациентками с дисплазией шейки матки, как правило, наблюдали. В конце 1960-х гг. ученые пришли к заключению, что дисплазия и CIN представляют собой гистологическую непрерывность, имеют единую суть и потенцию к прогрессированию. Впоследствии была принята концепция CIN, согласно которой различают три интраэпителиальные стадии. Так, CIN I соответствует слабой дисплазии, CIN II – умеренной, CIN III объединяет тяжелую дисплазию и карциному *in situ*. Поскольку CIN начали рассматривать как биологическую непрерывность, приводящую к инвазивному раку, лечение всех стадий CIN, в том числе CIN I, стало общей практикой.

Позже признание ключевой роли ВПЧ в этиологии РШМ привело к пониманию, что концепция CIN некорректна. Спектр дисплазий (CIN) не единое заболевание. Существуют две биологические сущности процесса: продуктивная и трансформирующая вирусная инфекция.

В результате в 1988 г. была предложена терминологическая система Бетесда, соответствующая биологии раковых поражений шейки матки. Согласно данной классификации, выделяют плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени (squamous intraepithelial lesions low and highgrade – LSIL и HSIL) и инвазивный рак. При этом LSIL включают изменения, связанные с ВПЧ (продуктивной вирусной инфекцией), – койлоцитоз и CIN I. В свою очередь к HSIL относят CIN II и CIN III. Они отражают трансформирующую вирусную инфекцию и считаются истинными предраковыми поражениями³. Как известно, нелеченая CIN III способна прогрессировать до инвазивного рака у значительного числа женщин, тогда как биологический потенциал CIN II менее определен.

Инвазивный рак развивается на фоне персистирующей инфекции ВПЧ в течение длительного периода времени и проходит через хорошо изученную интраэпителиальную стадию. Образуется «окно возможностей», в течение которого регулярный скрининг, своевременная диагностика и лечение предраковых поражений могут предупредить развитие инвазивного рака.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями, для скрининга РШМ используют цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование. Кольпоскопия, биопсия относятся к методам уточняющей диагностики^{4,5}.

Цитологическое исследование – краеугольный камень профилактики РШМ. Для цитологии приемлемы как жидкостные, так и традиционные методы сбора образцов. Однако жидкостная цитология имеет ряд преимуществ, включая возможность проведения ДНК-тестирования и многократное снижение числа неадекватных мазков.

По словам профессора Г.Н. Минкиной, цитологическое исследование мазков из шейки матки – высокоспецифичный, но недостаточно чувствительный метод. Для CIN II суммарные оценки чувствительности жидкостного PAP-теста (окрашивание по Папаниколу) составляют лишь 72,9%⁶.

Следует учитывать, что результаты цитологии во многом зависят не только от технологии исследования, но и от соблюдения клиницистами условий и правил забора материала, грамотной интерпретации мазка цитологами.

В настоящее время цифровая цитология с применением искусственного интеллекта выводит скрининг РШМ на принципиально новый уровень. На помощь специалистам приходят технологии автоматизированного скрининга посредством сканирования и анализа изображений. Анализирующие системы контролируют адекватность препарата, наличие в конкретном препарате измененных клеток. Это значительно экономит время цитолога, позволяя при просмотре

² Reagan J.W., Seidemann I.L., Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. Cancer. 1953; 6 (2): 224–234.

³ Henry M.R. The Bethesda System 2001: an update of new terminology for gynecologic cytology. Clin. Lab. Med. 2003; 23 (3): 585–603.

⁴ Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». М., 2024.

⁵ WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 2021.

⁶ Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 8 (8): CD008587.

Научно-практическая конференция «Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: внимание к деталям, или на страже защиты шейки матки»

ограничиться полями зрения, наиболее вероятно содержащими атипичные клетки. Современными технологиями цифровой микроскопии со специализированными программами оснащены уже многие крупные российские лаборатории. Иммуноцитохимическое исследование коэкспрессии белков p16, Ki-67 объективизирует цитологический диагноз, повышает его чувствительность и специфичность. Коэкспрессия p16 и Ki-67 указывает на дерегуляцию клеточного цикла, является признаком трансформирующей инфекции. При иммуноцитохимическом исследовании элементы искусственного интеллекта облегчают процесс обработки и интерпретации данных.

Первый ВПЧ-тест для клинического использования был одобрен в 2003 г. Вскоре многочисленные исследования подтвердили более высокую чувствительность клинически валидированного ВПЧ-теста по сравнению с PAP-цитологией в диагностике предраковых поражений шейки матки и РШМ. К несомненным преимуществам ВПЧ-теста относят большую объективность, воспроизводимость по сравнению с другими тестами цервикального скрининга, высокую прогностичность отрицательного результата. Однако ВПЧ-тест имеет существенный недостаток: не различает транзитные и персистирующие инфекции. ВПЧ-тест обнаруживает в клиническом образце ДНК- или РНК-вирусы. В большинстве скрининговых программ разных стран, в том числе России, используются тесты, направленные на выявление ДНК ВПЧ⁷.

В мире представлено множество доступных коммерческих молекулярных тестов на ВПЧ.

Но большинство из них непригодны для скрининга, поскольку не имеют ни одной рецензируемой публикации. По данным, опубликованным в июле 2024 г., только 20 тестов на ВПЧ соответствуют международным критериям валидации⁸.

Сегодня в России представлены несколько доступных ВПЧ-тестов: три зарубежных теста на базе технологии гибридного захвата и два теста качественной ПЦР-диагностики с частичным генотипированием, а также четыре теста российских производителей. Последние предлагают результаты в качественном и количественном форматах, частичное и полное генотипирование. В клинической практике ВПЧ-тест применяют в первичном скрининге в качестве самостоятельного теста и в сочетании с цитологическим исследованием, для сортировки пограничных результатов цитологии и малых клеточных изменений, а также в постлечебном мониторинге CIN.

К настоящему моменту накоплена большая доказательная база для использования ВПЧ-тестов в первичном скрининге женщин начиная с 30-летнего возраста в качестве самостоятельного теста. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предусмотрено выявление ДНК ВПЧ в качестве основного скринингового теста⁵.

По словам эксперта, в последнее десятилетие во многих странах программы цервикального скрининга, первичного цитологического исследования были заменены на первичный ВПЧ-тест.

Следует подчеркнуть, что эффективность программы цервикального скрининга на национальном уровне зависит не только

от чувствительности теста, но и от охвата целевой популяции, который должен быть не менее 80%. Между тем даже в странах с развитыми скрининговыми программами как минимум 30% женщин не проходят регулярный скрининг по разным причинам⁹.

На увеличение частоты участия женщин в скрининге влияет тестирование на ВПЧ с помощью устройств для самостоятельного взятия пробы из влагалища. Данные устройства предназначены для сбора слущенных цервико-вагинальных клеток для последующего обнаружения в них ДНК ВПЧ. При использовании анализов на ВПЧ, основанных на методе ПЦР, точность тестирования на собственных образцах такая же, как и на клинических образцах¹⁰. В руководстве ВОЗ отмечено, что самостоятельный забор образцов на ВПЧ должен стать доступным в качестве дополнительного подхода к взятию образцов в службах скрининга на РШМ у лиц в возрасте 30–60 лет¹¹. В отечественных клинических рекомендациях «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» женщинам в возрасте 21–29 лет предлагается проводить цитологический скрининг с трехлетним интервалом. Женщины в возрасте 30–65 лет составляют основную популяцию риска РШМ. Предпочтительный вариант в данной возрастной группе – котестирование (жидкостная или традиционная цитология, ВПЧ-тест). При результате PAP-теста NILM и отрицательном ВПЧ-тесте повторное котестирование проводят через пять лет. Допустимым альтернативным вариантом скрининга может быть первичное ВПЧ-тестирование⁴.

⁷ Whitlock E.P., Vesco K.K., Eder M., et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (10): 687–697.

⁸ Arbyn M., Dhillon S.K., Poljak M. Validated HPV tests usable in cervical cancer screening on clinician-collected cervical specimens // www.HPVWorld.com, 270.

⁹ Cancer screening statistics. Eurostat, 2023.

¹⁰ Arbyn M., Smith S.B., Temin S., et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ.* 2018; 363: k4823.

¹¹ WHO guideline on self-care interventions for health and well-being, 2022 revision. Geneva: World Health Organization; 2022.

Накопленный опыт свидетельствует о том, что котестирование (цитология и ВПЧ-тест) объединяет высокую специфичность цитологии и высокую чувствительность ВПЧ-теста, что позволяет увеличить чувствительность первичного скрининга поражений шейки матки высокой степени до 100%.

Большинство пациенток с положительными результатами теста на ВПЧ – женщины с нормальной цитологией (NILM)¹². Согласно протоколу, повторное котестирование они проходят через год. Тем не менее с учетом недостаточной чувствительности цитологии для определения степени риска у ВПЧ-положительных женщин необходимы дополнительные исследования.

Как известно, женщины с ВПЧ 16-го и 18-го типов имеют самый высокий риск развития CIN III и РШМ. Согласно клиническим рекомендациям, всех женщин, инфицированных 16-м или 18-м типом ВПЧ, следует направлять на кольпоскопическое исследование независимо от результатов цитологии^{4, 13}. ВПЧ-тест имеет значение для сортировки атипичных плоских клеток плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASCUS) и малых клеточных изменений LSIL. В популяции женщин с отрицательным ВПЧ-тестом и цитологией ASCUS наблюдается очень низкий риск РШМ, поэтому им рекомендуется повторное котестирование через три года. Риск предракового поражения при отрицательном ВПЧ-тесте с цитологией LSIL несколько выше, поэтому в данной группе котест повторяют через год. При положительном ВПЧ-тесте и цитологии ASCUS или LSIL пациентка должна

быть направлена на кольпоскопическое исследование. Важно, что при выявлении в ходе цитологического исследования предракового поражения HSIL, атипичных клеток плоского эпителия, при которых нельзя исключить HSIL (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL – ASC-H), и атипичных клеток железистого эпителия (atypical glandular cells – AGC) пациентка должна быть направлена на кольпоскопическое исследование независимо от результатов ВПЧ-теста.

По мнению профессора Г.Н. Минкиной, воспользоваться преимуществами любого варианта скрининга предлагает жидкостная цитология: один флакон с биоматериалом для всех типов скрининга. Использование однократно полученной клеточной суспензии позволяет не только сделать качественный цитопрепарат, но и выполнить ВПЧ-тестирование, при необходимости – иммуноцитохимическое исследование, ПЦР-тестирование на другие вирусы и микроорганизмы.

В настоящее время в выявлении предрака и РШМ все большую популярность приобретают оптико-электронные технологии. В отсутствие лабораторной инфраструктуры оптико-электронный цифровой портативный сканер с высокой точностью в режиме реального времени позволяет выявлять предраковые состояния шейки матки в условиях обычного гинекологического приема. Оптико-электронная технология обеспечивает чувствительность, сопоставимую с таковой жидкостного цитологического исследования микропрепарата шейки матки, и может использоваться как в качестве первичного скрининга, так

и для систематизации пациенток с положительными результатами ВПЧ-теста^{14, 15}.

В нашей стране накоплен достаточный опыт применения оптико-электронной технологии (аппарат TruScreen) в диагностике цервикальных поражений.

Учитывая сказанное, можно сделать вывод, что кольпоскопическое исследование – ступень между первичным скринингом и гистологической диагностикой. Основные задачи кольпоскопии – определить тип зоны трансформации, обозначить наличие и степень тяжести поражения, место и способ биопсии. Кольпоскопические признаки CIN неспецифичны и могут наблюдаться при нормальной метаплазии и простых реактивных изменениях эпителия. Для повышения специфичности кольпоскопической диагностики предлагается аналитическая оценка четырех кольпоскопических признаков: края, цвета поражения после аппликации уксусной кислоты, сосудистого рисунка в пределах поражения и реакции поражения на аппликацию раствором Люголя.

Ранняя диагностика аденокарциномы шейки матки часто пропускается при скрининге. Между тем на ее долю приходится до четверти всех инвазивных РШМ. Аденокарцинома шейки матки представляет группу опухолей с различными гистологическими типами: эндометриоидным, серозным, желудочным, кишечным и др. Большинство из них ассоциированы с ВПЧ 16-го, 18-го и 45-го типов. В отличие от плоскоклеточного рака 10–15% опухолей ВПЧ-негативны¹⁶.

¹² Gilham C., Sargent A., Peto J. Triaging women with human papillomavirus infection and normal cytology or low-grade dyskaryosis: evidence from 10-year follow up of the ARTISTIC trial cohort. BJOG. 2020; 127 (1): 58–68.

¹³ Wright T.C., Stoler M.H., Behrens C.M., et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206 (1): 46.e1–46.e11.

¹⁴ Wei Y., Wang W., Cheng M., et al. Clinical evaluation of a real-time optoelectronic device in cervical cancer screening. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 266: 182–186.

¹⁵ Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Заболевания шейки матки у молодых женщин. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023; 1: 32–37.

¹⁶ Stolnicu S., Hoang L., Soslow R.A. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. Virchows Arch. 2019; 475 (5): 537–549.

Научно-практическая конференция «Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: внимание к деталям, или на страже защиты шейки матки»

Аденокарцинома шейки матки – злокачественное новообразование. На начальных стадиях она плохо диагностируется, поскольку локализуется в цервикальном канале и имеет малые размеры поражения. Кроме того, кольпоскопические признаки аденокарциномы неспецифичны.

В обновленных отечественных клинических рекомендациях (2024) появился термин «эндоцервикальный образец», под которым понимают материал, полученный из цервикального канала, для морфологического исследования с помощью кюретки или эндоцервикальной щетки. В клинических рекомендациях перечислены показания к получению эндоцервикального образца⁴.

Как уже отмечалось, одной из задач кольпоскопии является указание места и способа биопсии. Биопсия всегда должна выполняться под контролем кольпоскопа.

Выполнение прицельной биопсии возможно при зоне трансформации 1-го или 2-го типа. Однако чувствительность прицельной биопсии в диагностике предраковых поражений относительно референсного метода петлевой эксцизии всей зоны трансформации не превышает 70%. Причины две: зависимость от опыта кольпоскописта и ограниченность цервикального образца, поступающего в распоряжение гистолога. Диагностическая погрешность прицельной биопсии возрастает у лиц старше 50 лет¹⁷. При выявлении по кольпоскопии 3-го типа зоны трансформации проводят конизацию шейки матки. Сегодня метод кольпоскопии переходит в цифровую эпоху, появляются технологии, позволяющие получать более объективные характеристики шейки матки. Так,

с помощью динамической спектральной кольпоскопии можно получить цифровое изображение высокого разрешения, провести объективную автоматическую количественную оценку ацетобелого эффекта для выявления подозрительных зон. Кроме того, компьютерная кольпоскопия с картированием шейки матки на базе динамической спектральной системы позволяет точно выбрать участки для взятия биопсии и контролировать ее проведение¹⁸.

Гистологическое исследование биоптата шейки матки является завершающим этапом обследования при установлении окончательного клинического диагноза. На основании данных гистологического исследования пациентки с аномальным результатом скринингового теста врач принимает решение о назначении лечения или отказе от него. Однако, по данным зарубежных авторов, в разных регионах мира количество неверных заключений в онкоморфологии колеблется от 5 до 50%. В крупном исследовании анализировали цервикальные биоптаты, которые уже имели первоначальный диагноз и были пересмотрены комиссией экспертов. Экспертная группа подтвердила диагноз только в половине случаев. Максимальная несогласованность отмечалась в диагнозах CIN I, особенно CIN II¹⁹.

Эффективным методом, позволяющим уточнить гистологический диагноз, считается иммуногистохимическое исследование на биомаркер p16. Это дополнительный метод, позволяющий разрешить трудные для диагностики случаи. Американское общество кольпоскопии и цервикальной патологии и Колледж американских патоло-

гов рекомендуют проводить иммуногистохимическое исследование во всех случаях, если патолог рассматривает поражение как CIN II, которое биологически является неопределенным²⁰.

В отечественном руководстве также предусмотрено проведение иммуногистохимического исследования биоптата для определения дальнейшей тактики лечения молодых женщин с CIN II⁴.

Завершая выступление, профессор Г.Н. Минкина подчеркнула, что молекулярная диагностика быстро развивается, но уже сегодня три теста отвечают на ключевые вопросы скрининга. Так, ВПЧ-тест, обладающий высокой чувствительностью, позволяет выделить группу риска развития предрака и РШМ. Цитологическое исследование с двойным окрашиванием на p16, Ki67 помогает определить онкогенные трансформированные клетки у ВПЧ-позитивных женщин. Наконец, уточнить гистологический диагноз можно с помощью иммуногистохимического исследования с использованием биомаркера p16.

Ближайшие перспективы цервикального скрининга связывают с валидацией наиболее чувствительных и специфичных биомаркеров для триажа ВПЧ-позитивных женщин. Ожидается также широкое внедрение тестов для самозабора, в том числе тестирование на ВПЧ в первой порции мочи. Проба мочи может обеспечить одновременный скрининг и сортировку с помощью рефлекторного теста – анализа метилирования генов хозяина и/или вируса. Безусловно, перспективным направлением считается применение искусственного интеллекта в скрининге и диагностике РШМ.

¹⁷ Kim S.I., Kim S.J., Suh D.H., et al. Pathologic discrepancies between colposcopy-directed biopsy and loop electrosurgical excision procedure of the uterine cervix in women with cytologic high-grade squamous intraepithelial lesions. J. Gynecol. Oncol. 2020; 31 (2): e13.

¹⁸ Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Байрамова Г.Р. и др. Мировой опыт применения динамической спектральной визуализации шейки матки – DySIS-кольпоскопии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17 (5): 81–87.

¹⁹ Stoler M.H., Ronnett B.M., Joste N.E., et al. The interpretive variability of cervical biopsies and its relationship to HPV status. Am. J. Surg. Pathol. 2015; 39 (6): 729–736.

²⁰ Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.T., et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012; 136 (10): 1266–1297.

Лечение цервикальной интраэпителиальной дисплазии: клинические рекомендации и исследования

С заключительным докладом выступила д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, руководитель Областного центра по патологии шейки матки (Московская область) Нина Викторовна ЗАРОЧЕНЦЕВА. Она акцентировала внимание коллег на комплексном подходе к ведению пациенток с CIN шейки матки. Дисплазия шейки матки 1-й степени (CIN I, LSIL) является распространенным патологическим процессом и не относится к предраку шейки матки. Ежегодно в мире диагностируется свыше 20 млн новых случаев CIN I. CIN I характеризуется высоким уровнем спонтанной регрессии. Только у 11% женщин с CIN I процесс прогрессирует до истинно предраковых поражений шейки матки, у 1% женщин развивается РШМ²¹. В российских клинических рекомендациях представлена тактика ведения пациенток с поражением эпителия шейки матки низкой степени. При LSIL рекомендовано динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования микропрепарата шейки матки один раз в шесть месяцев в течение 18–24 месяцев с целью раннего выявления прогрессирования. У молодых пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (CIN I, признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз) в отсутствие аномальной

кольпоскопической картины, поражения высокой степени тяжести предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев. В отсутствие регрессии патологического процесса через 18–24 месяца пациенткам показано хирургическое лечение⁴.

В зависимости от типа зоны трансформации пациенткам проводят деструктивное или эксцизионное лечение при сохранении поражений, соответствующих LSIL, более 18–24 месяцев с целью профилактики прогрессирования. Следует отметить, что проведение деструкции возможно только у молодых пациенток с LSIL при 1-м типе зоны трансформации, отсутствии аномалий в мазках из цервикального канала и расхождений между результатами цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований. Женщинам старше 40 лет с LSIL в биоптате эктоцервикса с лечебно-диагностической целью рекомендована петлевая эксцизия зоны трансформации в связи с риском синхронных тяжелых поражений, скрытых в цервикальном канале.

CIN II является неоднородной группой и включает поражения, которые могут быть морфологическими проявлениями как продуктивной ВПЧ-инфекции (LSIL), так и трансформирующей, приводящей к развитию предрака (HSIL).

Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения пациенток с CIN II проводят иммуногистохимическое исследование экспрессии белка p16. При

положительном значении p16 поражение рассматривается как HSIL, при отрицательном – как LSIL.

У молодых женщин с диагнозом CIN II в биоптате при p16-негативном результате иммуногистохимического исследования допустимо динамическое наблюдение, как при LSIL, с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии один раз в шесть месяцев в течение двух лет. В отсутствие регресса переходят к активной тактике (эксцизия шейки матки). У пациенток с CIN II в биоптате при p16-положительном результате исследования необходима безотлагательная эксцизия шейки матки⁴.

При тяжелых поражениях шейки матки HSIL (CIN II p16-положительные, CIN III) всегда проводится хирургическое лечение. Применяется электроэксцизия шейки матки или конизация в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса. При обнаружении в удаленном конусе микроинвазии пациентка направляется к врачу-онкологу с готовыми гистологическими препаратами и блоками⁴.

Согласно международным протоколам, эндоцервикальное выскабливание (кюретаж) рекомендуется всем женщинам при наличии HSIL, персистенции ВПЧ 16-го и 18-го типов и положительных результатах иммуногистохимического исследования (p16- и Ki67-положительные) после эксцизии и конизации. Эндоцервикальное выскабливание также проводится всем пациенткам, получившим лечение по поводу HSIL, независимо от кольпоскопической картины, поскольку они остаются в группе повышенного риска РШМ на протяжении 25 лет. Эндоцервикальный кюретаж рекомендован всем

²¹ de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010; 11 (11): 1048–1056.

Научно-практическая конференция «Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: внимание к деталям, или на страже защиты шейки матки»

пациенткам с CIN II после эксцизионного лечения в качестве дальнейшего наблюдения вместе с онкоцитологией, ВПЧ-тестом, расширенной кольпоскопией один раз в шесть месяцев. Кроме того, проведение эндоцервикального кюретажа предусмотрено для всех пациенток при 3-м типе зоны трансформации, особенно для женщин старше 40 лет. Высокой диагностической значимостью эндоцервикальное выскабливание обладает у пациенток старше 40 лет с ASCUS или LSIL с учетом высокого риска развития аденокарциномы²².

В отечественных клинических рекомендациях указано, что при проведении эксцизии необходимо иссечь всю зону трансформации с переходной зоной и частью вышележащих эндоцервикальных крипт. Глубина иссечения зависит от типа зоны трансформации. При зоне трансформации 1-го типа, располагающейся полностью на эктоцервиксе, независимо от размера глубина иссечения должна быть не менее 7 мм. При зоне трансформации 2-го типа глубина иссечения увеличивается до 10 мм. При затруднении или невозможности визуализации стыка многослойного плоского эпителия и цилиндрического эпителия (зона трансформации 3-го типа) глубина иссечения не должна быть менее 15 мм (проводится конизация)⁴.

В европейском консенсусе по ведению пациенток с предраком сформулированы подходы к эксцизионному лечению в зависи-

мости от возраста женщины. Для женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, оптимальный размер удаленного фрагмента при эксцизионном лечении должен быть не менее 10 мм. У пациенток, реализовавших репродуктивную функцию (старше 40 лет), даже при зоне трансформации 2-го типа оптимальным считается размер удаленного фрагмента до 18–20 мм²³. В отечественных клинических рекомендациях по ведению пациенток с CIN особое внимание уделено оценке результатов морфологического исследования после хирургического лечения. В частности, при патологоанатомическом подтверждении диагноза и отсутствии опухолевых клеток в краях резекции и соскобе из оставшейся части цервикального канала проведенный объем хирургического вмешательства считается адекватным. Если в краях резекции шейки матки или соскобе выявляется HSIL, пациенткам показано повторное оперативное лечение. При выявлении HSIL культи шейки матки у женщин после надреза ампутации матки оперативное лечение целесообразно проводить в стационарах 2–3-й группы в связи с возможными топографо-анатомическими изменениями и интраоперационными осложнениями⁴. Для определения степени риска развития рецидива заболевания важно оценивать состояние края резекции. В соответствии с европейскими стандартами качества лечения CIN, если в качестве

лечения используется эксцизия, нужно стремиться удалить патологический очаг одномоментно. В протоколе гистологического исследования должно быть указано состояние краев удаленного участка ткани. Патологический очаг удаляется в пределах здоровых тканей²⁴. Женщины старше 40 лет с неполной эксцизией CIN по эндоцервикальному краю находятся в группе высокого риска прогрессирования заболевания. При ведении таких пациенток требуется тщательный цитологический контроль или повторная эксцизия²⁵.

У женщин с положительным краем резекции после эксцизионного лечения HSIL, а также поражением в цервикальном канале риск повторной операции увеличивается в 17 раз. Подтверждена значимая связь между статусом края резекции и риском рецидива дисплазии шейки матки после операции²⁶. В то же время при положительном крае резекции после эксцизионного лечения HSIL у пациенток моложе 35 лет, планирующих беременность, возможно динамическое наблюдение. Пациенткам, которые выполнили репродуктивную функцию, при положительном крае резекции показано повторное эксцизионное лечение²⁷.

К основным факторам риска развития рецидивов CIN относят возраст старше 50 лет, поражение эндоцервикальных желез, положительный край резекции и поражение трех-четырех квадрантов. При сочетании более двух факторов

²² Massad L.S., Perkins R.B., Naresh A., et al. Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy. J. Low. Genit. Tract. Dis. 2023; 27 (1): 97–101.

²³ McGee A.E., Alibegashvili T., Elfgren K., et al. European consensus statement on expert colposcopy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2023; 290: 27–37.

²⁴ www.efc.org/pages/newsletter.php.

²⁵ NHS Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management NHSCSP Publication number 20 Third Edition March 2016 // www.gov.uk/topic/population-screening-programmes.

²⁶ Scherer-Quenzer A.C., Findeis J., Herbert S.L., et al. The value of endocervical curettage during large loop excision of the transformation zone in combination with endocervical surgical margin in predicting persistent/recurrent dysplasia of the uterine cervix: a retrospective study. BMC Womens Health. 2024; 24 (1): 461.

²⁷ 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.

риска показано повторное хирургическое лечение.

В клинических рекомендациях представлены варианты медикаментозной терапии CIN. Медикаментозное лечение как самостоятельный метод не рекомендуется, а рассматривается только в качестве дополнения к хирургическому лечению CIN. Терапия иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессирование CIN, в комбинации с хирургическими методами способствует снижению вирусной нагрузки, уменьшению поражения, повышению эффективности основного лечения.

В 2018 г. в России был зарегистрирован противоопухолевый препарат дииндолилметан. Основным показанием к его назначению является CIN. В основе механизма действия дииндолилметана лежит восстановление собственной противоопухолевой защиты, которая ведет к элиминации инфицированных ВПЧ и поврежденных эпителиальных клеток. Дииндолилметан блокирует выработку онкогенных белков ВПЧ E6 и E7. Дииндолилметан восстанавливает рецепторный состав клетки и делает ее «видимой» для клеток иммунной системы, ускоряет элиминацию и стимулирует апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток²⁸. Таким образом, дииндолилметан воздействует на апоптоз, воспаление, окислительный стресс, регуляцию метаболитов эстрогенов, метастазирование и подавляет опухолевые стволовые клетки²⁹.

При дисплазии шейки матки дииндолилметан в форме интравагинальных суппозиториях применяют по 100 г два раза в сутки. Длительность курса лечения при поражении шейки матки низкой степени составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. При ведении пациенток с HSIL целесообразно назначать дииндолилметан в качестве предэксцизионной подготовки и/или после эксцизии либо конизации.

В ряде клинических исследований показана эффективность применения дииндолилметана у пациенток с LSIL. На фоне применения дииндолилметана у пациенток с LSIL отмечались элиминация ВПЧ и регресс CIN³⁰.

В отечественном клиническом исследовании дииндолилметан 200 мг/сут продемонстрировал эффективность в лечении дисплазии шейки матки у пациенток с LSIL и HSIL. Данные гистологического исследования подтвердили более частую регрессию дисплазии CIN I–II в группе суппозиториях дииндолилметана по сравнению с группой плацебо – 87 и 69% соответственно³¹.

В другом отечественном многоцентровом исследовании оценивали влияние дииндолилметана в форме вагинальных свечей на течение CIN у пациенток с ассоциированной ВПЧ-инфекцией в условиях обычной клинической практики. В рамках исследования ВПЧ-позитивным пациенткам с LSIL и ВПЧ-позитивным пациенткам с HSIL после эксцизии назначали дииндолилметан 200 мг/сут в течение

шести месяцев. После терапии оценивали цитологический исход и динамику ВПЧ-статуса. Результаты исследования показали, что у 81% пациенток с LSIL имела место полная цитологическая регрессия. В группе HSIL после эксцизии и лечения дииндолилметаном зафиксирован практически полный цитологический регресс CIN – 99,90%. Кроме того, через шесть месяцев наблюдения у пациенток с LSIL и HSIL зарегистрирована выраженная эрадикация ВПЧ – 75 и 91% случаев соответственно. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комплексного подхода к лечению пациенток с HSIL с использованием дииндолилметана после эксцизии. Применение вагинальных свечей дииндолилметана у пациенток с LSIL обоснованно, поскольку позволяет достигать высокого уровня регрессии неоплазии³².

Профессор Н.В. Зароченцева представила клинические случаи ведения пациенток с поражениями шейки матки различной степени выраженности.

Пациентка, 25 лет. ВПЧ 16-го типа, персистенция в течение четырех лет. Наблюдалась с верифицированным диагнозом LSIL в течение двух лет, получала терапию противовирусными препаратами. Страдает рецидивирующим бактериальным вагинозом. Через два года наблюдения при цитологическом исследовании в эндоцервиксе обнаружены признаки HSIL. По данным биопсии – HSIL/CIN III. Проведена конизация шейки матки. Исследование фрагмента шейки матки показало HSIL/CIN II–III с распространением

²⁸ Киселев В.И., Киселев О.И., Северин Е.С. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2003; 4: 28–32.

²⁹ 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.

³⁰ Ashrafian L., Sukhikh G., Kiselev V., et al. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. EPMA J. 2015; 6: 25.

³¹ Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I–II). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–98.

³² Отчет исследования от 17.04.2024. Влияние препарата Цервикон®-ДИМ на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии у пациенток с ассоциированной ВПЧ-инфекцией в условиях обычной клинической практики (ЦЕРЕРА).

Научно-практическая конференция «Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: внимание к деталям, или на страже защиты шейки матки»

в крипты эндоцервикса. Выявлены очаги тяжелой дисплазии.

В данном клиническом случае не наблюдалось яркой кольпоскопической картины, свидетельствующей о тяжелом поражении. С учетом длительной персистенции ВПЧ 16-го типа на фоне поражения в цервикальном канале в дополнение к цитологическому исследованию пациентке показано выполнение биопсии, иммуноцитохимического исследования, подтверждающего диагноз и прогрессирование заболевания.

Важным условием эффективной тактики ведения пациенток после эксцизии и конизации является наблюдение. В течение двух лет после лечения CIN пациентке проводят ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование, кольпоскопию. Ей показаны лечение и профилактика бактериального вагиноза, восстановление нормального микробиотоза влагалища. Следует учитывать, что после эксцизии и конизации рецидивы CIN могут развиваться в течение многих лет. Сегодня в нашей стране активно изучаются вопросы снижения частоты рецидивов у пациенток с CIN после хирургического лечения. Установлено, что медикаментозная терапия на этапе предэксцизионной подготовки позволяет подготовить пациентку с CIN к хирургическому вмешательству, уменьшить вирусную нагрузку и тем самым облегчить хирургу удаление зоны поражения на шейке матки.

На клиническом примере докладчик продемонстрировала применение дииндолилметана при дисплазии шейки матки.

Пациентка, 28 лет. Страдает цервицитом в течение семи лет. По данным цитологического

исследования, HSIL/CIN II, ВПЧ 16-го типа на протяжении четырех лет. Биопсия шейки матки подтвердила HSIL/CIN II. На этапе предэксцизионной подготовки пациентке назначили дииндолилметан по одному суппозиторию во влагалище два раза в день в течение двух месяцев. По данным кольпоскопического исследования, после использования дииндолилметана отмечалось уменьшение очага поражения и вирусной нагрузки.

Данный пример наглядно демонстрирует выраженный терапевтический эффект дииндолилметана на этапе предэксцизионной подготовки у пациентки с HSIL/CIN II. Профессор Н.В. Зароченцева отметила, что у пациенток, ВПЧ-положительных после эксцизии, также можно применять дииндолилметан. В отечественном исследовании у пациенток, ВПЧ-положительных после эксцизии, с отрицательным краем резекции применение дииндолилметана ассоциировалось со значительным ускорением элиминации ВПЧ-инфицированных клеток шейки матки³³.

Важно помнить, что у женщин, которые прошли эксцизионное лечение по поводу HSIL, риск инвазивного заболевания шейки матки в пять раз выше, чем у среднестатистических женщин³⁴. Риск развития инвазивного заболевания шейки матки сохраняется на протяжении 25 лет, поэтому такие пациентки требуют тщательного наблюдения. Тест на ВПЧ обычно используется в качестве теста на излеченность и для выявления женщин с рецидивами. Персистирующая ВПЧ-инфекция нуждается в мониторинге, несмотря на отсутствие патологии

в результатах цитологического исследования³⁵.

В настоящее время в качестве профилактики рецидивов CIN рассматривается вакцинация против ВПЧ. Американское общество по кольпоскопии и патологии шейки матки рекомендует не только вакцинацию против ВПЧ у лиц в возрасте 9–26 лет для первичной профилактики РШМ, но и адъювантную вакцинацию против ВПЧ у женщин 27–45 лет, которые проходят лечение по поводу CIN II, чтобы предотвратить повторное инфицирование³⁶.

В обновленных российских клинических рекомендациях также указано, что женщины в возрасте до 45 лет должны быть проинформированы о возможности применить вакцину против ВПЧ для снижения риска повторного реинфицирования⁴.

Подводя итог, профессор Н.В. Зароченцева подчеркнула, что современная глобальная стратегия по ликвидации РШМ включает контрольные цели: вакцинацию против ВПЧ 90% девочек-подростков, скрининг на ВПЧ 70% женщин в возрасте 35, а затем 45 лет, доступность лечения от предракового заболевания или инвазивного РШМ 90% пациенткам³⁷. Она подчеркнула, что перед врачами амбулаторного звена стоит важная задача по ранней диагностике и лечению предраковых изменений шейки матки и РШМ, а также профилактике рецидивов заболеваний. Тактика ведения пациенток с поражением шейки матки должна быть комплексной с применением современных методов скрининга и лечения и основываться на современных клинических рекомендациях. 🌸

³³ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения препарата Цервикон®-ДИМ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 40–46.

³⁴ Soutter P. Radical surgery or radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997; 350 (9077): 532.

³⁵ Aarnio R., Wikström I., Gustavsson I., et al. Diagnostic excision of the cervix in women over 40 years with human papilloma virus persistency and normal cytology. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X. 2019; 3: 100042.

³⁶ Sharpless K.E., Marcus J.Z., Kuroki L.M., et al. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. J. Low. Genit. Tract. Dis. 2023; 27 (1): 93–96.

³⁷ Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem // www.who.int/publications/i/item/9789240014107.