

# Ефективність діагностики і лікування преінвазивного та мікроінвазивного сквамозоклітинного раку шийки матки

М.М. Мельник<sup>1</sup>, С.В. Неспрядько<sup>2</sup>, І.В. Гончарук<sup>2</sup>, М.В. Марченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Київський обласний онкологічний диспансер

<sup>2</sup>Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

**Мета дослідження:** аналіз ефективності діагностики та лікування хворих на ранній рак шийки матки.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано дані 107 жінок, хворих на CIN III, cancer in situ, які знаходились на лікуванні у Київському обласному онкологічному диспансері та Національному інституті раку МОЗ України з 2010 до 2015 року, віком від 20 до 52 років, – історії хвороби, амбулаторні картки, гістологічні препарати.

**Результати.** Відсоток діагностованих рецидивів CIN III, cancer in situ становив 4,57%, неінвазивних та інвазивних форм – 0,94%.

**Заключення.** При встановленні діагнозу CIN II і CIN III рекомендовано проводити лікування шляхом діатермоконізації та динамічної диспансеризації, застосовуючи комплексну програму (кольпоскопія, цитологія, онкомаркер SCC, виявлення інфікування HPV 16,18).

За наявності у краї резекції елементів пухлини після розширеної діатермоконізації, при формах cancer in situ, множинних експансивних вогнищах у залозах шийки матки, реалізованій репродуктивній функції, супутніх захворюваннях (вузлова лейомиома тіла матки і т.д.) слід рекомендувати гістероскопічну радикальну трахелектомію.

Перспективним є прийняття «принципу продовження спостереження» та скринінгове виявлення інфікування HPV 16,18 при CIN I, CIN II.

**Ключові слова:** рак шийки матки, cancer in situ, CIN I–III, діагностика, лікування, конізація.

## Efficiency of diagnosis and treatment non-invasive and microinvasive sgamous cell cervical cancer

М.М. Melnyk, S.V. Nespradko, I.V. Goncharuk, M.V. Marchenko

**The objective:** analyse the effectiveness of diagnosis and treatment for early cervical cancer.

**Materials and methods.** Analysed 107 cases of women's disease on CIN III, cancer in situ, they were on treatment in National cancer institute and Kyiv district cancer dispensary from 2010 till 2015 years.

**Results.** Diagnosed percent relapse CIN III, cancer in situ contain 4,57% uninvasive and invasive form – 0,94%.

**Conclusion.** According diagnostic CIN II and CIN III is recommended to do treatment conization and dynamic dispensary observation. Are making complex program of infection HPV16, 18.

In appering of margins resection some elements of tumor after wider conization by forms of cancer in situ. Many of expansive burns in cervical glands, in making of reproductive function, going disease (nodul leiomyoma of corpus uteri etc).

In perspective is accept the notion of looking after and screening research of considering infection HPV16, 18 on CIN I, CIN II.

**Key words:** cervical cancer, cancer in situ, CIN I–III, diagnostic, treatment, conization.

## Эффективность диагностики и лечения преинвазивного и микроинвазивного сквамозоклеточного рака шейки матки

Н.Н. Мельник, С.В. Неспрядько, И.В. Гончарук, Н.В. Марченко

**Цель исследования:** анализ эффективности диагностики и лечения больных с ранним раком шейки матки.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 107 женщин, больных CIN III, cancer in situ, которые находились на лечении в Киевском областном онкологическом диспансере и Национальном институте рака МЗ Украины с 2010 по 2015 год, в возрасте от 20 до 52 лет, – истории болезни, амбулаторные карточки, гистологические препараты.

**Результаты.** Процент диагностированных рецидивов CIN III, cancer in situ составил 4,57%, неинвазивных и инвазивных форм – 0,94%.

**Заключение.** При выявлении CIN II и CIN III рекомендовано проводить лечение путем диатермоконизации и динамическую диспансеризацию, применяя комплексную программу (кольпоскопия, цитология, онкомаркер SCC, выявление инфицирования HPV 16,18).

При наличии в крае резекции элементов опухоли после расширенной диатермоконизации, при формах cancer in situ, множественных экспансивных очагах в железах шейки матки, реализованной репродуктивной функции, сопутствующих заболеваниях (узловая лейомиома тела матки и т.д.) следует рекомендовать гистероскопическую радикальную трахелектомію.

Перспективным является принятие «принципа продолжения наблюдения» и скрининговое выявление инфицирования HPV 16,18 при CIN I, CIN II.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, cancer in situ, CIN I–III, диагностика, лечение, конизация.

Збільшення кількості хворих на рак шийки матки (РШМ) у структурі злоякісних новоутворень у жінок відзначено за останні десятиліття у більшості країн світу, включаючи Україну, де в структурі онкозахворювань у жінок РШМ посідає четверте місце, а у віковому діапазоні 30–54 років – друге місце після раку грудної залози. Збіль-

шується кількість випадків РШМ у жінок фертильного віку – до 35 років [1, 46].

Складність щодо класифікації цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (замінено старий термін дисплазії) існує і до сьогодні. Загально визнано, що внутрішньоепітеліальний рак і мікроінвазивний РШМ представляють послідовні

стадії пухлинної трансформації. Морфологічно ознаки відрізняються, хоча загальні риси мають спільні, що дає змогу об'єднати їх в одну групу і відповідно до них проводити органозберігальне лікування. Доцільність його проведення обґрунтована за наявності:

- уражених регіонарних лімфатичних вузлів,
- розташування вогнища пухлини на стику епітелію (зона трансформації),
- відсутності ураження верхньої третини каналу шийки матки.

При преінвазивному раку лімфатичні вузли не уражені, а при мікроінвазивному – глибина інвазії 3 мм – частота ураження не перевищує 1,2% випадків. Мінімальна потенція до метастазування при преінвазивному і мікроінвазивному раку зумовлена особливими взаєминами організму і пухлини, що стримують інвазивний ріст [2, 3, 6, 8, 13, 18, 19, 22, 40].

У 1991 році Національним інститутом раку (США) розроблена система Bethesda, у якій виділено наступні патологічні зміни епітелію шийки матки [9, 11, 14, 27]:

1) ASCUS (atypical squamous cell carcinoma of undertermined significance) – атипові клітини сквамозного епітелію невизначеного походження.

2) LSIL (low-grade intraepithelial lesion) – ураження легкого ступеня, або CIN I.

3) HSIL (High-grade intraepithelial lesion) – ураження епітелію важкого ступеня, яке поєднує цервікальну інтраепітеліальну неоплазію середнього ступеня, важкого ступеня та внутрішньоепітеліальний рак (CIN II, CIN III, carcinoma in situ).

4) Сквамозоклітинний рак.

Преклінічні форми:

- внутрішньоепітеліальна карцинома (карцинома in situ);
- рак із початковою інвазією;
- мікрокарцинома.

Дуже важко розмежувати тяжку цервікальну неоплазію (CIN III) та «рак на місці», при яких наявні порушення стратифікації всіх шарів, гіперхромія (зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення), відсутнє вrostання у струму і м'язовий шар без прориву базальної мембрани. Прогностично важливим є виключення мікроінвазії при преінвазивному раку на місці (cancer in situ) у випадках із множинними ектопічними вогнищами у цервікальних залозах та експансивним ростом в них. Найчастіше вогнища CIN III, cancer in situ локалізуються у зоні стику цервікального та сквамозного епітелію. Мікроін-

вазивний рак, за якого відбувається інвазія до 3 мм у м'язовий шар, класифікують як Ia стадію. При даній стадії можна проводити просту гістеректомію без лімфаденектомії, і п'ятилітнє виживання сягає майже 100% [23, 24, 26, 28, 29, 31, 40].

Тому важливим є виявлення РШМ на ранній стадії з допомогою цитологічного методу (Папенгейма, Папаніколау), особливо отримання інформативних мазків із зони трансформації на наявність двох типів сквамозного покривного епітелію і залозистого циліндричного епітелію [4, 17, 20]. Після цього слід проводити прицільну біопсію із застосуванням класичного гістологічного методу (гематоксилін-еозин) для встановлення кінцевого морфологічного діагнозу і проведення органозберігального лікування, а саме:

- конусоподібної електроексцизії,
- ампутації скальпелем,
- кріодеструкції,
- лазерної деструкції,
- лазерної конусоподібної ексцизії,
- кріодеструкції,
- ультразвукової ампутації шийки матки.

Під час подальшого цитологічного контролю важливо не пропустити рецидиву захворювання або метастазування пухлинного процесу у регіонарні лімфатичні вузли із паралельним визначенням рівня онкомаркера SCC [21, 41, 42].

**Мета дослідження:** аналіз ефективності діагностики та лікування хворих на ранній рак шийки матки.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано дані 107 жінок, хворих на CIN III, cancer in situ, які знаходились на лікуванні у Київському обласному онкологічному диспансері та Національному інституті раку МОЗ України з 2010 по 2015 рік, віком від 20 до 52 років.

Тяжка цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN III)	Сквамозоклітинна карцинома «на місці»
43	64

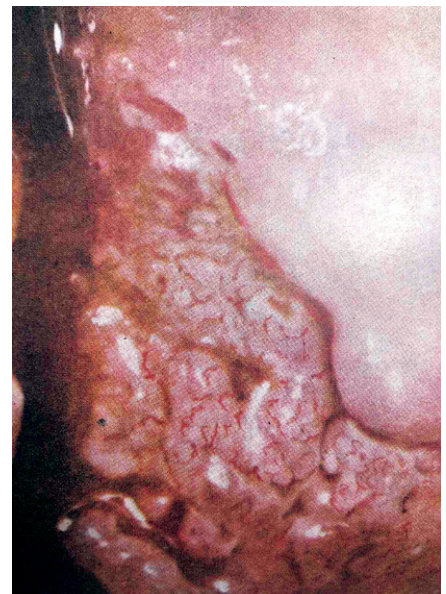
Найбільша кількість випадків діагностована у віковому діапазоні 30-40 років – 48. Усі вони асоційовані із папіломавірусною інфекцією онкогенними субтипами HPV 16 та 18. У 76% жінок попередньо діагностовано за допомогою цито-



Мал.1. Атипова мозаїка

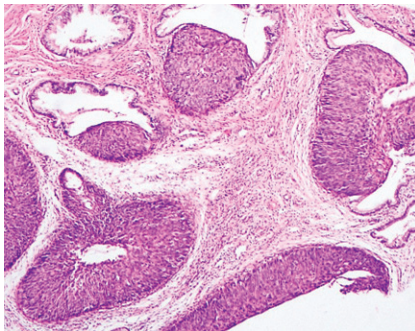


Мал.2. Мікрорак правої комісури шийкового отвору

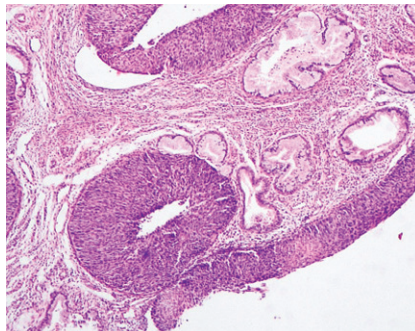


Мал.3. Рак шийки матки

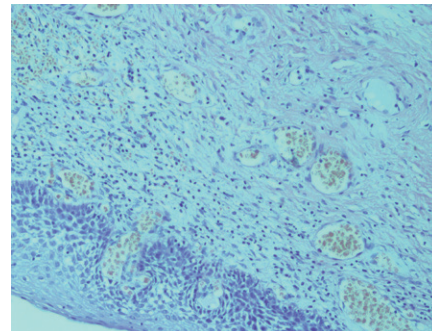




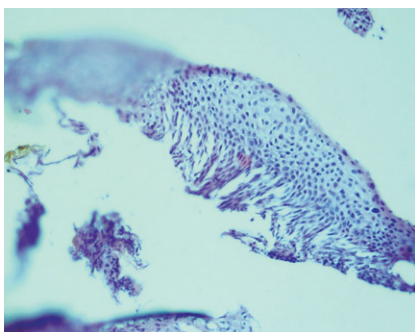
**Мал.4.** Множинні вогнища cancer in situ в цервікальних залозах (експансивний ріст)



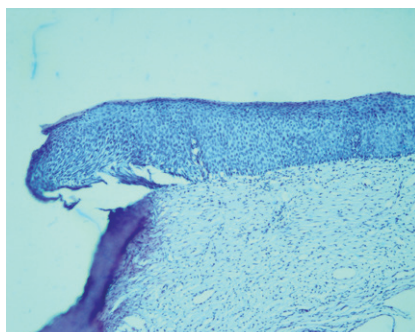
**Мал.5.** Cancer in situ на поверхні та в цервікальних залозах



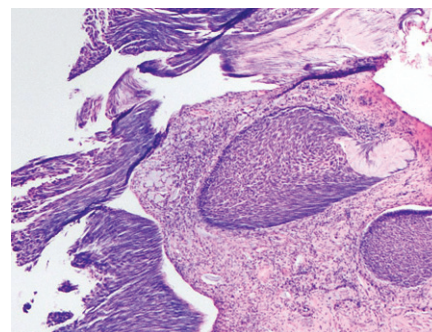
**Мал.6.** Сквामозний епітелій – CIN I із ангиоматозом



**Мал.7** Сквामозний епітелій - CIN2



**Мал.8.** У зоні трансформації – переходу явища CINIII



**Мал.9.** Мікроінвазивна карцинома із cancer in situ

логічного методу (Папаніколау, Папенгейма) CIN I, CIN II (тривалий перебіг без ефекту лікування), CIN III у подальшому верифіковано гістологічним методом; у 24% випадків – за допомогою кольпоскопії із прицільною біопсією.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні симптоми зазначених захворювань були замасковані переважно явищами хронічного ендоцервіциту, і тільки 5% жінок скаржились на контактні статеві кровотечі.

Під час кольпоскопії (ендоскопічним методом) у хворих виявляли поліморфізм епітеліальних і судинних утворень, які мали різну форму, розміри і висоту епітеліальних комплексів, будову сполучно-тканинних і судинних компонентів. Відзначали специфічний колір покривного епітелію – молочно-білий із сірим та жовтуватими відтінками або скляною прозорістю (мал. 1). Під час кольпоцервікоскопії неможливо ідентифікувати базальну мембрану, тому розділити CIN III, cancer in situ і мікроінвазивну карциному неможливо (мал. 2, 3). Часто спостерігали посилення ексфоляції епітеліальних атипичних клітин, що призводило до істинної ерозії у поєднанні із ділянками поліморфізму.

Хворим проводили діатермоконізацію (ексцизію), об'єм визначали у кожному випадку індивідуально. У 5 (4,57%) хворих було виявлено рецидиви: в одному випадку через 6 міс, у двох – через рік та ще у двох випадках – через два роки. Під час ретроспективного морфологічного аналізу у 3 випадках рецидивів при повторному перегляді гістопрепаратів виявлено множинні вогнища експансивного росту у строму та залози шийки матки (мал. 4, 5), на світлооптичному рівні пошкодження «базальної мембрани» не визначали. В 1 (0,94%) хворій виявлено рецидив інвазивної карциноми.

За даними інших дослідників, рецидив cancer in situ становив 1,0% інвазивних карцином та неінвазивної карциноми – 4,0% – оцінювання проводили у 252 хворих, яким виконували конізацію [16, 21]. За даними японських дослідників, у

50% пацієнтів, у яких спочатку було діагностовано CIN I і CIN II (мал. 6, 7), фактично виявляли CIN III, мікроінвазивний, інвазивний рак у шийці матки (мал. 8, 9).

Позаяк приблизно дві третини випадків CIN I, як очікується, природним чином регресують [24], ці ураження зазвичай контролюють за допомогою повторної цитології, а іноді – і кольпоскопії, протягом 5 років або довше. Їх не лікують шляхом видалення або методом абляції, таким, як конізація. З іншого боку, при CIN II і CIN III наявна велика загроза розвитку РШМ, якщо їх не лікувати. Тому ці ураження лікують шляхом конізації з наступним проведенням кольпоскопії, біопсії і гістології.

Крім того, CIN III часто пропускають або неправильно діагностують – як CIN I або CIN II при первинній перевірці або процедурі скринінгу з використанням цитології та кольпоскопії через низьку чутливість і специфічність, недосконалість техніки, неправильного вибору місця біопсії або наявності множинних уражень з різними ступенями CIN [5, 16, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 45]. У зв'язку з цим існують різні підходи у США і Японії, в результаті чого подальше спостереження CIN II і CIN III з послідовною цитологією та кольпоскопією у США менш поширено, за винятком вагітних і молодих жінок.

Існують також явні відмінності між Японією і США у лікуванні пацієнтів з РШМ [7, 10, 12, 15]. У Японії основним методом безперервного скринінгу РШМ є цитологія, кольпоскопія і гістологія як остаточне дослідження для виявлення CIN і запобігання ранньому інвазивному раку. Крім того, існують нові рекомендації щодо використання «принципу продовження спостереження» на підставі набору ВПЛ для CIN I і CIN II, як описано у Керівництві з гінекологічної практики у Японії 2017 року та переглянуто JSOG [34].

Оскільки тест на типізацію HPV для пацієнтів із CIN I і CIN II підлягає медичному страхуванню у Японії, більшість лікарів, як очікується, будуть використовувати даний додатковий тест в майбутньому. Аналогічно цей підхід можна рекомендувати для застосування в Україні.

**ВИСНОВКИ**

- 1) У даному дослідженні відсоток рецидиву CIN III, cancer in situ становив 4,57%, неінвазивних та інвазивних форм – 0,94%.
- 2) При діагностуванні CIN II і CIN III рекомендовано проводити лікування шляхом діатермоконізації та динамічну диспансеризацію, застосовуючи комплексну програму (кольпоскопія, цитологія, онкомаркер SCC, виявлення інфікування HPV 16,18).

3) За наявності у краї резекції елементів пухлини після розширеної діатермоконізації, при формах cancer in situ, множинних експансивних вогнищ у залозах шийки матки, реалізованій репродуктивній функції, супутніх захворюваннях (вузлова лейоміома тіла матки і т.д.) рекомендувати гістероскопічну радикальну трахелектомію.

4) Перспективним є прийняття «принципу продовження спостереження» та скринінгове дослідження виявлення інфікування HPV 16,18 при CIN I, CIN II.

**Сведения об авторах**

**Мельник Николай Николаевич** – Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (066) 952-96-41

**Марченко Николай Васильевич** – Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

**Неспрядько Сергей Валерьевич** – Национальный институт рака МЗ Украины, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

**Гончарук Ирина Викторовна** – Национальный институт рака МЗ Украины, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.І. та інші. РАК В УКРАЇНІ, 2016–2017// БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ УКРАЇНИ. – 2018. – Київ, № 19.
2. Ahlgren M., Ingemarsson I., Lindberg LG., Nordqvist RB. Conization as treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix//Obstet Gynecol. – 1975. – Vol. 46 (2). – P. 135–139.
3. Anastasiadis P., von Ldinghausen M. Recurrent carcinoma in situ of the uterine cervix //Geburtshilfe Frauenheilkd. – 1979. – Vol. 39 (6). – P. 479–483.
4. Bar-Am A., Daniel Y., Ron IG, Niv J, et al. Combined colposcopy, loop conization, and laser vaporization reduces recurrent abnormal cytology and residual disease in cervical dysplasia // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 78. – P. 47–51.
5. Benedet JL., Boyes DA., Nichols TM., Millner A. The role of colposcopy in the evaluation of abnormal vaginal vault smears // Gynecol Oncol. – 1977. – Vol. 5 (4). – P. 338–345.
6. Bjerre B., Eliasson G., Linell F., Soderberg H., Sjoberg NO. Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol. 125. – P. 143–152.
7. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., et al. Human papillomavirus and related diseases in Japan. Summary report 27 July 2017. Barcelona: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2017.
8. Burrows JT., Sengupta BS., Persaud V. Carcinoma-in-situ of the cervix treated with colposcopy guided epithelial conization. Report of a 4-7 year follow-up study //Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1976 – Vol. 14 (3). – P. 273–279.
9. Chuang LT., Temin S., Camacho R., Due as-Gonzalez A., Feldman S., Gultekin M., et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline//J. Glob. Oncol. – 2016. – Vol. 2. – P. 311–340.
10. Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 857-9.
11. Darragh TM., Colgan TJ., Cox JT., Heller DS., 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. – Vol. 136. – P. 1266–1297.
12. Ebina Y., Yaegashi N., Katabuchi H., Nagase S., Udagawa Y., Hachisuga T., et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2011 for the treatment of uterine cervical cancer //Int. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 20. – P. 240–8.
13. Fitzmaurice C., Allen C., Barber RM., Barregard L., Bhutta ZA., et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease study //JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3. – P. 524–548.
14. Hokowaty P., Miller AB., Rohan T., To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91. – P. 252–258.
15. Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Guideline for gynecologic practice in Japan. Tokyo: Japan Society of Obstetrics and Gynecology; 2017.
16. Jones HW 3<sup>rd</sup>., Buller RE. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cone biopsy //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 137 (8). – P. 882–886.
17. Kinney WK., Manos MM., Hurley LB., Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal papanicolaou diagnoses// Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 91. – P. 973–976.
18. Kolstad P., Klem V. Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ //Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol. 48. – P. 125–129.
19. Lapaquette TK., Dinh TV., Hannigan EV., Doherty MG., Yandell RB., Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization // Obstet Gynecol. – 1993. – Vol. 82 (3). – P. 440–443.
20. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions //Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 19 (4). – P. 545–561.
21. Liukko P., Punnonen R., Grönroos M. Carcinoma in situ cervicis uteri: diagnosis, treatment and prognosis //Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1978. – Vol. 15 (6). – P. 494–496. A total of 252 patients with carcinoma in situ.
22. McCredie MR., Sharples KJ., Paul C., Baranyai J., et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9. – P. 425–434.
23. Melzer H., Schnabel K., Genau F., Wendel U. Carcinoma cervicis uteri stage 0. Report on clinical experience//Zentralbl. Gynakol.– 1974.– Vol.96(26).– P.810-815.
24. Mikio M., Masae I., Hidetaka S., Haruko I., et al. The use of conization to identify and treat severe lesions among pre diagnosed CIN1 and 2 patients in Japan //J. Gynecol Oncol. – 2018. – Vol. 29 (4). – 46 p.
25. Mishra GA., Pimple SA., Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancer // Indian J. Med. Paediatr. Oncol. – 2011. – Vol. 32. – P. 125–132.
26. Nasiell K., Roger V., Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up // Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 67. – P. 665–669.
27. Nayar R., Wibur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective //Acta Cytol. – 2017. – Vol. 61. – P. 359–372.
28. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1993. – Vol. 12. – P. 186–192.
29. Poulsen HE., Taylor CW., Sobin LH. Histological typing of female genital tract tumours. Geneva: World Health Organization; 1975.
30. Prendiville W., Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical precancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
31. Ricaud Rothiot L., Hernández Arvizu JE., Villalobos Román M. Intraepithelial neoplasia of the cervix//Gynecol. Obstet. Mex. – 1984. – Vol. 52 (332). – P. 285–303.
32. Rosa M., Mohammadi A. Cervical cytology and human papillomavirus testing in adolescent women: implications in management of a positive HPV test //Patholog. Res. Int. – 2014. – Vol. 165. – P. 690.
33. Santesso N., Mustafa RA., Wiercioch W., Kehar R., et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2016. – Vol. 132. – P. 266–271.
34. Sasaki Y., Iwanari O., Arakawa I., Moriya T., Mikami Y., Iihara K., et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan// Int. J. Gynecol. Cancer – 2017. – Vol. 27. – P. 523–9.
35. Scheungraber C., Kleekamp N., Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix //Br. J. Cancer – 2004. – Vol. 90. – P. 975–978.
36. Sideri M., Garutti P., Costa S., Cristiani P., Schincaglia P., Sassoli de Bianchi P., et al. Accuracy of colposcopically directed biopsy: results from an online quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy // BioMed. Res. Int. – 2015. – P. 614–635.
37. Souen JS., Carvalho JP., Filassi JR., Marques JA., Ades A., Pinotti JA. Treatment of carcinoma in situ of the cervix experience at the Faculty of Medicine, University of São Paulo //Rev. Paul. Med. – 1992. – Vol. 110 (6). – P. 276–279.
38. Sterrett GF., Alessandri LM., Pixley E., Kulski JK. Assessment of precancerous lesions of the uterine cervix for evidence of human papillomavirus infection. A histological and immunohistological study // Pathology. – 1987. – Vol. 19. – P. 84–90.
39. Talebian F., Shayan A., Krumholz BA., Palladino VS., Mann L.J. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology // Obstet. Gynecol. – 1977. – Vol. 49 (6). – P. 670–667.
40. Tiltman A.J., FCPath (SA) The pathology of cervical tumours //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. -2005. – Vol. 19. – P. 485–500.
41. Tomao F., Maruccio M., Preti EP., Boveri S., Ricciardi E., Zanagnolo V., et al. Conization in early stage cervical cancer: pattern of recurrence in a 10-year single-institution experience//Int. J. Gynecol. Cancer. – 2017. – Vol. 27. – P. 1001–1008.
42. Ueda M., Ueki K., Kanemura M., Isuma S., Yamaguchi H., Nishiyama K., et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia //Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101. – P. 143–146.
43. Vesco KK., Whitlock EP., Eder M., Burda BU., Senger CA., Lutz K. Risk factors and other epidemiological considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the US Preventive Services Task Force //Ann Intern. Med. – 2011. – Vol. 155. – P. 698–705.
44. Vink MA., Bogaards JA., van Kemenade FJ., de Melker HE., Meijer CJ., Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data// Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 178. – P. 1161–1169.
45. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
46. Yamagami W., Nagase S., Takahashi F., Ino K., Hachisuga T., Aoki D., et al. Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan// J. Gynecol. Oncol. – 2017. – Vol. 28. – P. 32.

Статья поступила в редакцию 20.02.2020