

Рецидивирование цервикального предрака после эксцизионного лечения: риски и профилактика

Т. В. Клинышкова¹

М. С. Буян²

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, *klin_tatyana@mail.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-0544-8184>

² Гинекологическая больница, Омск, Россия, *tam_agata@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-8413-3809>

Резюме

Введение. Генитальная папилломавирусная инфекция имеет широкое распространение в популяции, инициируя развитие предрака и рака гениталий. Подавляющее большинство (83,0%) случаев рака в мире, связанных с вирусом папилломы человека, приходится на рак шейки матки. В обзорной статье представлен современный подход к ведению пациенток после эксцизионного лечения по поводу цервикального предрака. Рецидивирование цервикального предрака после хирургического лечения встречается в 8,1-14,4% случаев, что повышает риск развития рака шейки матки. Несмотря на высокую эффективность локального хирургического лечения пациенток с цервикальным предраком доказан повышенный риск поздней диагностики рака шейки матки в сравнении с риском в общей популяции. Представлены данные о факторах, повышающих потенциальный риск рецидивирования предрака шейки матки: возраст женщин старше 50 лет; результаты динамического наблюдения, подтверждающие наличие вируса папилломы человека высокого риска и высокой вирусной нагрузки, а также коинфекции вируса папилломы человека и аномальной цитологии; положительный край резекции в результате эксцизионного лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Персистенция вируса папилломы человека рассматривается как один из ведущих предикторов рецидива CIN2+, независимо от вида эксцизионного лечения. Сочетание персистенции вируса папилломы человека высокого риска и положительного секционного края значительно повышает риск персистенции/рецидива CIN2+. Подчеркивается значимость положительного эндоцервикального края как предиктора рецидива. Негативный ко-тест (цитологическое исследование в сочетании с тестом на вирус папилломы человека) после конизации в динамике наблюдения способствует благоприятному прогнозу. Установлено, что у пациенток с негативным тестом на вирус папилломы человека и негативным результатом цитологического исследования развитие цервикального предрака наблюдалось лишь в 0,2% случаев в течение последующих 42 месяцев после конизации, что было ниже, чем частота цервикального предрака среди пациенток, участвующих в популяционном цервикальном скрининге. К противорецидивным мерам зарубежные авторы относят профилактическую вакцинацию против вируса папилломы человека бивалентной вакциной (против 16-го и 18-го типов) или квадривалентной вакциной (против 6-го, 11-го, 16-го и 18-го типов), снижающую риск рецидива CIN2+, ассоциированной с вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов, в сравнении с невакцинированными. Обсуждаются вопросы постэксцизионной вакцинации по результатам ряда метаанализов. Несмотря на позитивный эффект вакцинации против вируса папилломы человека, не определено, следует ли рекомендовать вакцинацию против вируса папилломы человека после лечения всем женщинам, проходящим эксцизионное лечение по поводу интраэпителиальной неоплазии. Требует уточнения оценка эффективности профилактической вакцины для пациенток, имеющих исходно положительный тест на вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов. Признается, что развитие данного перспективного направления нуждается в продолжении исследований для уточнения времени введения вакцинной дозы относительно эксцизии.

Заключение. Комплексный подход, включающий выявление цервикальной инфекции вируса папилломы человека после эксцизионного лечения интраэпителиальной неоплазии и последующее активное наблюдение, позволяет избежать возникновения рецидивов и прогрессирования предрака шейки матки. Постэксцизионная вакцинация против вируса папилломы человека признается перспективным подходом к вторичной профилактике цервикального предрака.

Ключевые слова: интраэпителиальная неоплазия, цервикальный предрак, *Human papillomavirus*, конизация, рецидив, постлечебное наблюдение.

Для цитирования: Клинышкова Т. В., Буян М. С. Рецидивирование цервикального предрака после эксцизионного лечения: риски и профилактика. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 7-11. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.001>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Recurrence of cervical precancer after excisional treatment: risks and prevention

Tatyana V. Klinyshkova¹Maria S. Buyan²¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, *klin_tatyana@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-0544-8184>² Gynecological Hospital, Omsk, Russia, *mam_agata@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-8413-3809>**Abstract**

Background. Genital papillomavirus infection is widespread in the population, initiating the development of precancer and genital cancer. The vast majority (83.0%) of human papillomavirus-related cancer cases worldwide are cervical cancer. The review article presents a modern approach to the management of patients after excisional treatment for cervical precancer. Recurrence of cervical precancer after surgical treatment occurs in 8.1–14.4% of cases, which increases the risk of developing cervical cancer. Despite the high effectiveness of local surgical treatment of patients with cervical precancer, an increased risk of late diagnosis of cervical cancer has been proven in comparison with the risk in the general population. Data are presented on factors that increase the potential risk of recurrence of cervical precancer: age of women over 50 years; follow-up results confirming the presence of high-risk human papillomavirus and high viral load, as well as HPV co-infection and abnormal cytology; positive resection margin resulting from excisional treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Human papillomavirus persistence is considered one of the leading predictors of relapse of CIN2+, regardless of the type of excision treatment. The combination of persistent high-risk human papillomavirus and a positive sectional margin significantly increases the risk of persistent/recurrent CIN2+. The importance of a positive endocervical margin as a predictor of relapse is emphasized. A negative co-test (cytological examination in combination with an human papillomavirus test) after conization in the dynamics of observation contributes to a favorable prognosis. It was found that in patients with a negative human papillomavirus test and a negative result of a cytological study, the development of cervical precancer was observed in only 0.2% of cases over the next 42 months after conization, which was lower than the incidence of cervical precancer among patients participating in a population-based cervical cancer study screening. Foreign authors include preventive vaccination against human papillomavirus as anti-relapse measures with a bivalent vaccine (against types 16 and 18) or a quadrivalent vaccine (against types 6, 11, 16 and 18), which reduces the risk of relapse of CIN2+ associated with human papillomavirus 16 and human papillomavirus 18, compared with unvaccinated people. The issues of post-excision vaccination based on the results of a number of meta-analyses are discussed. Despite the positive effects of human papillomavirus vaccination, it has not been determined whether post-treatment human papillomavirus vaccination should be recommended for all women undergoing excisional treatment for intraepithelial neoplasia. The assessment of the effectiveness of the preventive vaccine for patients with an initially positive test for human papillomavirus types 16 and 18 requires clarification. It is recognized that the development of this promising area requires continued research to clarify the time of administration of the vaccine dose relative to excision.

Conclusion. An integrated approach, including detection of cervical human papillomavirus infection after excisional treatment of intraepithelial neoplasia and subsequent active surveillance, avoids relapses and progression of cervical precancer. Post-excision vaccination against human papillomavirus is recognized as a promising approach for secondary prevention of cervical precancer.

Keywords: intraepithelial neoplasia, cervical precancer, *Human papillomavirus*, conization, recurrence, posttreatment surveillance.

For citation: Klinyshkova T. V., Buyan M. S. Recurrence of cervical precancer after excisional treatment: risks and prevention. Lechaschi Vrach. 2024; 5 (27): 7-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.001>

Conflict of interests. Not declared.

Генитальная папилломавирусная инфекция (ПВИ) имеет широкое распространение в популяции, инициируя развитие предрака и рака гениталий у представителей обоих полов. Подавляющее большинство (83,0%) случаев рака в мире, связанных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), приходится на рак шейки матки [1, 2]. Наряду с рисками ВПЧ-ассоциированного рака у мужчин и женщин, значимость ПВИ определяется ее высокой распространенностью в популяции: до 31% мужчин инфицированы генитальными типами ВПЧ; среди женщин, не имеющих патологии шейки матки по данным цитологического обследования, показатель распространности ПВИ в мире составляет в среднем 11,7%, потенциально угрожая развитием предрака шейки матки [1, 3].

Особенностью последних лет является рост случаев коинфекции ВПЧ как у мужчин, так и женщин. На основании изучения результатов цервикального скрининга установлен рост случаев коинфекции ВПЧ до 22,5% с одновременным выявлением от 2 до 5 различных генотипов [4]. При этом наиболее распространенным генотипом коинфекции явля-

ется ВПЧ 16-го типа в сочетании с 31-м, 68-м и 58-м типами. По данным систематического обзора 65 исследований из 35 стран (2023) показано, что каждый пятый мужчина инфицирован одним или несколькими типами ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) с доминированием ВПЧ 16-го типа [3].

Распространенность ПВИ и повышение частоты встречаемости коинфекции ВПЧ приводят к росту случаев предрака и рака шейки матки (РШМ). В большинстве стран заболеваемость и смертность от РШМ остаются намного выше порога, установленного инициативой Всемирной организации здравоохранения по ликвидации РШМ [5]. Заболеваемость РШМ варьирует от 2,2 в Ираке до 84,6 на 100 тыс. в Эсватини. В РФ она составила 19,7 на 100 тыс. женщин в 2021 г. [6].

Развитие и прогрессирование предрака шейки матки, или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), зависят от варианта течения ПВИ, в частности от персистенции ВПЧ. Установлено, что риск CIN3 у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией примерно в 6 раз выше, чем при отсутствии персистенции вируса [7]. CIN (SIL — сквамозное интраэпителиальное поражение) объединяют поражения низкой

(LSIL/CIN 1) и высокой (HSIL/CIN2, CIN3) степени, обладающие различной способностью к регрессии, персистенции и прогрессированию [8, 9]. Интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) относится к облигатному предраку шейки матки.

В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями обследование на ВПЧ является необходимым требованием как в диагностике CIN, так и мониторинге ВПЧ после лечения для раннего выявления рецидива. Современная стратегия цервикального скрининга предусматривает обследование на ВПЧ на основании первичного ВПЧ-теста или ко-теста (цитологическое исследование в сочетании с ВПЧ-тестом) [10-14]. В Российской Федерации цервикальный скрининг проводится в объеме ко-теста с 30-летнего возраста, с кратностью обследования 5 лет у ВПЧ-негативных женщин и ежегодно у ВПЧ-позитивных до 65-летнего возраста. После хирургического лечения HSIL (CIN2, CIN3) первый ко-тест рекомендуется через 3 месяца, затем каждые 6 месяцев в течение двух лет и далее ежегодно в течение 20 лет.

Рецидивирование HSIL после хирургического лечения встречается в 8,1-14,4% случаев, что повышает риск развития цервикального рака [15-18]. Несмотря на высокую эффективность локального хирургического лечения пациенток с HSIL, у них повышен риск поздней диагностики РШМ по сравнению с общей популяцией [19]. На основании данных систематического обзора и метаанализа I. Kalliala и соавт. (2020) показали, что повышение риска характерно для пациенток старше 50 лет и на протяжении как минимум 20 лет после лечения.

Признается, что определение факторов риска позволит снизить показатель рецидивирования HSIL. Факторы, повышающие потенциальный риск рецидивирования, включают: возраст женщин старше 50 лет; результаты динамического наблюдения, подтверждающие наличие ВПЧ ВР (ВПЧ 16-го типа) и высокой вирусной нагрузки, коинфекции, аномальной цитологии; положительный край резекции в результате эксцизионного лечения CIN (LEEP/LLETZ) с учетом наблюдения после лечения [17, 20-22].

ВПЧ-персистенция рассматривается как один из ведущих предикторов рецидива CIN2+, независимо от вида эксцизионного лечения [23]. Наиболее важным фактором риска развития рецидива является персистенция ВПЧ 16-го типа [22, 24, 25]. По результатам метаанализа M. Arbyn и соавт., чувствительность и специфичность положительного теста на ВПЧ ВР в возникновении рецидива CIN2+ составили 91,0% и 83,8% соответственно [26]. В сравнительном исследовании P. Garutti и соавт. показано, что среди ВПЧ-позитивных женщин после конизации (в отличие от ВПЧ-негативных) рецидив CIN2+ возникал в 12,3% случаев через 6-24 месяца [16].

Негативный ВПЧ-тест после лечения ассоциирован с низким риском развития CIN2+. Так, оценка частоты негативного ВПЧ-теста в динамике наблюдения после конизации составила 79,6% через 8 месяцев, 80,8% и 87,8% – через 12 и 24 месяца соответственно, по другим данным – 81,8% через 6 месяцев, 85,7% и 90,9% – через 12 и 24 месяца соответственно, а рецидив в среднем возникает через 14 месяцев после конизации [22, 27]. Это говорит о том, что полной элиминации ВПЧ ВР не происходит даже через 2 года после лечения, что создает потенциальный риск прогрессирования процесса. Следует учитывать, что однократный отрицательный ВПЧ-тест не означает отсутствие риска, поскольку у одной трети женщин с рецидивом CIN первый ВПЧ-тест был нега-

тивным в отличие от последующих. Это объясняет необходимость оценки последующих результатов тестирования на ВПЧ [18, 21, 27].

Положительный край резекции в результате эксцизионного лечения CIN (LEEP/LLETZ) по данным гистологического исследования также необходимо учитывать для профилактики рецидива. Признается, что сочетание ВПЧ ВР с положительным краем резекции значительно повышает риск рецидива по сравнению с пациентками, имеющими положительный ВПЧ ВР-тест, но с негативным краем. В частности, исходом конизации по поводу HSIL с положительным краем и персистенцией ВПЧ явилось развитие рецидива CIN2+ в 10,4% случаев [28]. Подчеркивается значимость положительного эндоцервикального, а не эктоцервикального края как предиктора рецидива (HR: 4,56).

С другой стороны, среди пациенток с негативным краем резекции персистенция/рецидив CIN был отмечен в 8,2% случаев. Риск CIN у них был установлен при наличии ВПЧ-инфекции после конизации, положительном результате на ВПЧ через 18 месяцев и аномальных цитологических мазках при последующем наблюдении [18]. Негативный ко-тест после конизации в динамике наблюдения помогает прогнозировать отсутствие рецидива. Так, результаты крупномасштабного шведского исследования (2023) показывают, что у пациенток с негативным ВПЧ-тестом и NILM развитие HSIL наблюдалось лишь в 0,2% в течение последующих 42 месяцев после конизации, что было ниже, чем частота HSIL среди пациенток, участвующих в популяционном цервикальном скрининге [27].

Вопросы вторичной профилактики CIN активно обсуждаются на протяжении последних лет [29-36]. В качестве метода современной профилактики рецидивирования HSIL рассматривается вакцинация против ВПЧ. В последние годы идет активное изучение влияния профилактической вакцины против ВПЧ после эксцизионного лечения CIN на развитие рецидива в разных странах, демонстрирующее обнадеживающие результаты в отношении профилактики CIN2+. Поэтому вакцинацию против ВПЧ предлагают рассматривать в качестве адьювантного лечения у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу CIN2+. Доказано значительное снижение риска рецидива CIN после эксцизии и вакцинации (би-, квадривалентной вакциной) (RR 0,41) по сравнению с хирургическим лечением без вакцинации [34].

По данным метаанализа K. S. Kechagias и соавт., показано снижение риска CIN2+ у вакцинированных по сравнению с невакцинированными женщинами (RR 0,43) [31]. Риск рецидива CIN2+, ассоциированной с ВПЧ 16-го и 18-го типа, был значительно ниже по сравнению с CIN независимо от типа ВПЧ (RR 0,26). Метаанализ K. Lichter и соавт. также демонстрирует снижение частоты рецидивов CIN2+ у вакцинированных через 6-48 месяцев после лечения (1,9%) по сравнению с невакцинированными (5,9%) (RR 0,36) [37]. По данным испанского исследования VENUS (2022) вакцинация би-, квадривалентной вакциной приводила к редукции на 57% персистенции/рецидива HSIL после лечения [35]. В этих исследованиях подчеркивается позитивный эффект в отношении рецидивов, которые ассоциированы с ВПЧ 16-го и 18-го типов. Трехдозовую вакцинацию рассматривают как экономически выгодную стратегию при существующем на сегодняшний день высоком показателе рецидивирования HSIL, поскольку она снижает затраты на последующее обследование и повторные процедуры эксцизионного лечения [38].

Гинекология

В то же время, по результатам метаанализа 1561 наблюдательного исследования и РКИ, Д. О. Eriksen и соавт. был сделан вывод о необходимости крупных, хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, чтобы определить, следует ли рекомендовать вакцинацию против ВПЧ после лечения всем женщинам, проходящим эксцизионную терапию по поводу CIN [31]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, отличается ли эффективность вакцинации после лечения в зависимости от генотипа ВПЧ и времени введения первой дозы вакцины. При инфицировании пациентки наиболее распространенными ВПЧ 16-го и 18-го типов оценка эффективности профилактической вакцины против них после эксцизионного лечения нуждается в уточнении. Продолжительность наблюдения после вакцинации на данный момент не превышает пяти лет.

Результаты метаанализа и метарегрессии M. Petrás и соавт. убедительно показали положительный эффект постэксцизионной ВПЧ-вакцинации в отношении предупреждения рецидива CIN2+ [33]. В то же время, по мнению авторов, опубликованные на сегодняшний день исследования не смогли определить, будет ли вакцинация, завершенная или начатая до конизации, связана с более благоприятными результатами. Признается, что развитие данного перспективного направления нуждается в продолжении исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перsistенция ВПЧ ВР имеет прогностическое значение для развития рецидива CIN2+ после эксцизионного лечения, что объясняет необходимость ВПЧ-тестирования в динамике последующего наблюдения. Сочетание вирусной перsistенции с подтверждением положительного края резекции значительно повышает риск перsistенции/рецидива CIN и требует активного индивидуального подхода для исключения прогрессирования предрака шейки матки в зависимости от вовлечения эндоцервикального или эктоцервикального края. Комплекс противорецидивных мер включает постэксцизионную вакцинацию против ВПЧ, снижающую риск рецидива CIN2+, ассоциированной с ВПЧ 16-го и 18-го типов, и требует продолжения поиска оптимизации проведения вакцинации. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Authors contribution:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 47: 14-26. <http://doi.org/10.1016/j.bprbgyn.2017.08.006>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249. <http://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Bruni L., Albero G., Rowley J., et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2023; 11 (9): e1345-e1362. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00305-4](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00305-4).
4. Pisani T., Cenci M. Prevalence of Multiple High Risk Human Papilloma Virus (HR-HPV) Infections in Cervical Cancer Screening in Lazio Region, Italy. Cancer Diagn Progn. 2024; 4 (1): 42-45. <http://doi.org/10.21873/cdp.10283>. eCollection 2024 Jan-Feb.
5. Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. Lancet Glob Health. 2023; 11 (2): e197-e206. [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0).
6. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприной, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. 252 p. (In Russ.)
7. Gilham C., Sargent A., Kitchener H. C., Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. Health Technol Assess. 2019; 23 (28): 1-44. <http://doi.org/10.3310/hta23280>.
8. Loopik D. L., Bentley H. A., Eijgenraam M. N., et al. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. J Low Genit Tract Dis. 2021; 25: 221-31. <https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000604>.
9. Tainio K., Athanasiou A., Tikkinen K. A. O., et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 360: k499. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k499>.
10. Liang L. A., Einzmann T., Franzen A., et al. Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-alone or Cotesting Strategies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021; 30 (3): 474-484. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1003>.
11. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A., et al. Eurogin 2017 Roadmap: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. Int J Cancer. 2018; 143 (4): 735-745. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.31261>.
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Цервикальная интраепителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix". 2020. (In Russ.)
13. Клинишкова Т. В. Стратегии цервикального скрининга: современный взгляд. Росс вестник акушера-гинеколога. 2023; 23 (4): 20-26. <https://dx.doi.org/10.17116/rosakush20232304120>.
14. Klinyshkova T. V. Cervical screening strategies: a modern perspective. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2023; 23 (4): 20-26. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232304120>
15. Simms K. T., Keane A., Nguyen D. T. N., et al. Benefits, harms and cost-effectiveness of cervical screening, triage and treatment strategies for women in the general population. Nat Med. 2023; 29 (12): 3050-3058. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02600-4>.
16. Bittencourt D. D., Zanine R. M., Sebastião A. P. M., Ribas C. M. Risk Factors for Persistence or Recurrence of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. Rev Col Bras Cir. 2023; 50: e20233537. <https://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20233537-en>.
17. Garutti P., Borghi C., Bedoni C., et al. HPV-based strategy in follow-up of patients treated for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: 5-year results in a public health surveillance setting. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 210: 236-241. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.018>.
18. Ikeda M., Mikami M., Yasaka M., et al. Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical

- conization for CIN 3: a retrospective study of 8,856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Gynecol Oncol.* 2021; 32 (5): e68. <https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e68>.
18. Fan A., Wang C., Han C., Wang Y., et al. Factors affecting residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization with negative margins. *J Med Virol.* 2018; 90 (9): 1541-1548. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25208>.
19. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A. A., et al. 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; 31 (2): 213-227. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.004>.
20. Zang L., Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304 (6): 1409-1416. <http://doi.org/10.1007/s00404-021-06217-1>.
21. Andersson S., Megyessi D., Belkić K., et al. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. *Oncol Lett.* 2021; 22 (3): 684. <https://dx.doi.org/10.3892/ol.2021.12945>.
22. Lu J., Han S., Li Y., et al. A study on the correlation between the prognosis of HPV infection and lesion recurrence after cervical conization. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1266254. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1266254>.
23. Bogani G., Di Donato V., Sopracordevole F., et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecol Oncol.* 2020; 159 (3): 636-641. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.025>.
24. Zhang Y., Ni Z., Wei T., Liu Q. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia—a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023; 23 (1): 216. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-023-02360-w>.
25. Byun J. M., Jeong D. H., Kim Y., et al. N Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (51): e13606. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013606>.
26. Arbyn M., Redman C. W. E., Verdoort F., et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (12): 1665-1679. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30700-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30700-3).
27. Sundqvist A., Nicklasson J., Olausson P., Borgfeldt C. Post-conization surveillance in an organized cervical screening program with more than 23,000 years of follow-up. *Infect Agent Cancer.* 2023; 18 (1): 81. <https://dx.doi.org/10.1186/s13027-023-00545-4>.
28. Giannini A., Di Donato V., Sopracordevole F., et al. Outcomes of high-grade cervical dysplasia with positive margins and HPV persistence after cervical conization. *Vaccines (Basel).* 2023; 11 (3): 698. <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines11030698>.
29. Прилесская В. Н., Юррова М. В. Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту). *Гинекология.* 2023; 25 (2): 245-250.
- Prilepskaya V. N., Yurova M. V. Modern trends in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases (to help the clinician). *Ginekologiya/Gynecology.* 2023; 25 (2): 245-250. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2023.2.202193>.
30. Chen M., Li C., Cui Q., et al. The efficacy of human papillomavirus prophylactic vaccination after conization in preventing cervical intraepithelial neoplasia recurrence: A prospective observational study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 286: 10-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.04.014>.
31. Kechagias K. S., Kalliala I., Bowden S. J., et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 378: e070135. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070135>.
32. Eriksen D. O., Jensen P. T., Schroll J. B., Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022; 101 (6): 597-607. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.14359>.
33. Petráš M., Dvořák V., Lomozová D., et al. Timing of HPV vaccination as adjuvant treatment of CIN2+ recurrence in women undergoing surgical excision: a meta-analysis and meta-regression. *Sex Transm Infect.* 2023; 99 (8): 561-570. <https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2023-055793>.
34. Jentschke M., Kampers J., Becker J., et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2020; 38 (41): 6402-6409. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.055>.
35. Casajuana-Pérez A., Ramírez-Mena M., Ruipérez-Pacheco E., et al. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel).* 2022; 10 (2): 288. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020288>.
36. Di Donato V., Caruso G., Petrillo M., et al. Adjuvant HPV Vaccination to Prevent Recurrent Cervical Dysplasia after Surgical Treatment: A Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 2021; 9 (5): 410. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050410>.
37. Lichten K., Krause D., Xu J., et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020 May; 135 (5): 1070-1083. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003833>.
38. Chaiken S. R., Bruegl A. S., Caughey A. B., et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination After Excisional Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2023; 141 (4): 756-763. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005106>.

Сведения об авторах:

Клинышкова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 644037, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; klin_tatyana@mail.ru

Буян Мария Сергеевна, к.м.н., акушер-гинеколог, Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Гинекологическая больница», Россия, 644052; Омск, ул. 22 Партизъезда, 4; mam_agata@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Klinyshkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; klin_tatyana@mail.ru

Maria S. Buyan, Cand. Of Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, Budgetary healthcare institution of the Omsk region Gynecological Hospital; 4 22 Partseza str., Omsk, 644052, Russia; mam_agata@mail.ru

Поступила/Received 05.03.2024

Поступила после рецензирования/Revised 01.04.2024

Принята в печать/Accepted 03.04.2024