**Мониторинг пациенток с HSIL после эксцизионных методов лечения**

Ф.И.О.

ВУЗ, организация (место работы)

**Monitoring patients with HSIL after excision treatments**

FULL NAME.

University, organization (place of work)

**Резюме.** Целью скрининга рака шейки матки является выявление диспластических поражений для последующего удаления с целью предотвращения инвазивного заболевания. Существует клиническое мнение о том, как лучше всего следить за женщинами для наблюдения за заболеваниями после лечения, когда проводится исключительно кольпоскопия, а когда используют анализ на вирус папилломы человека (ВПЧ) в дополнение к цитологии шейки матки. Петлевая электрохирургическая процедура удаления (LEEP) используется для лечения преинвазивного ВПЧ-опосредованного заболевания, и пациентов, как правило, следует наблюдать в течение 12 месяцев после удаления заболевания.

**Цель обзора:** исследование направлено на количественную оценку мониторинга и возникновения осложнений во время второго повторного посещения врача после петлевой электрохирургической эксцизии.

**Основные положения:**

1. Выявить особенности использования петлевой электрохирургической эксцизии как эффективного метода лечения дисплазии шейки матки тяжелой степени.
2. Изучить основные правила ведения женщин после петлевой электрохирургической эксцизии и частоту возникновения рецидивов.

**Заключение:** У женщин, проходящих обследования после первичной петлевой электрохирургической эксцизии по поводу CIN 2–3, дисплазия, наблюдается рецидив у 3,2% населения через 12 месяцев после лечения после одной отрицательной 6-месячной кольпоскопической оценки. Эти данные подтверждают использование протокола отрицательного последующего кольпоскопического контроля для этой группы пациентов, особенно когда тестирование на ВПЧ не является широко доступным и еще предстоит доказать, что оно является лучшим

**Ключевые слова:** петлевая электрохирургическая эксцизия, вирус папилломы человека, рак шейки матки

**Summary.** The goal of cervical cancer screening is to identify dysplastic lesions for subsequent removal in order to prevent an invasive disease. There is a clinical opinion on how best to follow women to monitor diseases after treatment, when only colposcopy is performed, and when an analysis for human papillomavirus (HPV) is used in addition to cervical cytology. A loop electrosurgical removal procedure (LEEP) is used to treat a pre-invasive HPV-mediated disease, and patients should usually be observed for 12 months after removal of the disease.

**The purpose of the review**: the study aims to quantify the monitoring and the occurrence of complications during the second second visit to the doctor after loop electrosurgical excision.

**Key points:**

1. To identify the features of using loop electrosurgical excision as an effective method for the treatment of severe cervical dysplasia.

2. To study the basic rules for the management of women after loop electrosurgical excision and the frequency of relapse.

**Conclusion:** Women undergoing examination after primary loop electrosurgical excision for CIN 2-3, dysplasia, relapse is observed in 3.2% of the population 12 months after treatment after a negative 6-month colposcopic evaluation. These data confirm the use of the negative follow-up colposcopic control protocol for this group of patients, especially when HPV testing is not widely available and it remains to be proved that it is the best

**Keywords:** loop electrosurgical excision, human papillomavirus, cervical cancer

**ВВЕДЕНИЕ**

Сегодня во всем мире и, в частности, в России чрезвычайно важной, опасной и крайне неблагоприятной тенденция к росту заболеваемости раком шейки матки (РШМ): ежегодно в нашей стране умирает до 2,5 тыс. больных, из них 700 – женщины репродуктивного возраста.

Тенденция к росту частоты РШМ среди женщин репродуктивного возраста является мировой. С 2007 по 2019 рост смертности от РШМ среди женщин 20-24 лет составило 70%, среди женщин 30-34 лет – почти 30%.

 В Руководстве Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) 2012 по управлению аномальной цитологией шейки матки рекомендуется стандартное лечение дисплазии шейки матки [1]. Женщины с диагнозом: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокого уровня / цервикальная интраэпителиальная неоплазия (HSIL / CIN2–3), которым проводят процедуру петлевой электрохирургической эксцизии (LEEP) для предотвращения инвазивного заболевания [2] в настоящее время проходят кольпоскопию в течение двух визитов в течение 12 месяцев после лечения для оценки полноты иссечения. Частота рецидивов заболевания составляет примерно 3–4% [3].

Имеются ограниченные данные об идеальном протоколе наблюдения для женщин после того, как у них был LEEP. Нынешняя практика - и рекомендация это два отрицательных результата кольпоскопии с интервалами в 6 месяцев. Альтернативой является отрицательный ВПЧ-тест с отрицательной цитологией через 6 месяцев, что считается адекватным для последующих наблюдений [4].

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

Существуют эксцизионные и аблятивные методы лечения дисплазии эпителия шейки матки (ДЭШМ). Конизация и петлевая эксцизия эффективные варианты для лечения дисплазии тяжелой степени, но они требуют наличия высококвалифицированного персонала, дорогие и могут привести к нарушению репродуктивной функции [5].

Согласно рекомендациям ASCCP (2012), при выявлении HSIL (за исключением беременных и женщин в возрасте до 24 лет) лучше тактикой является неотложная (во время того же приема, на который пациентка пришла с целью узнать результаты цитологического исследования) петлевая электрохирургическая эксцизия пораженного участка с последующим гистологическим исследованием материала [6].

Необходимость процедуры обусловлена ​​высоким риском CIN III / carcinoma in situ и цервикального рака у женщин с HSIL старше 30 лет: 50 и 7% соответственно в течение 5 лет при положительном результате теста на вирус папилломы человека, 29 и 7% - при отрицательном.

Эксцизионные методы тесно связаны с увеличением риска акушерских осложнений, таких как преждевременные роды, преждевременный разрыв оболочек, низкая масса тела при рождении и кесарево сечение. Хотя показатель эффективности консервативного лечения дисплазии превышает 95%, у пациенток после применения данных методов отмечается значительное количество рецидивов.

Эксцизия не всегда является гарантом полной излечимости, потому пациентки должны наблюдаться согласно протоколам [7].

С точки зрения успеха или неудачи, не существует явно превосходящего консервативного хирургического метода лечения CIN.  Все женщины, проходящие лечение от CIN, CIN1, 2 или 3, требуют регулярного наблюдения. Процедуры эксцизионного лечения имеют очевидное преимущество: они позволяют проводить гистологическую оценку биопсии. Гистологическое исследование всей ТЗ позволяет оценить маргинальный статус и исключить микроинвазивное или железистое заболевание. Женщины с повышенным риском развития остаточного или рецидивирующего заболевания должны получать более интенсивное наблюдение после лечения [8].

 Для CIN I:

Объем наблюдения после эксцизионного лечения CIN I включая цитологическое обследование или котестинг (ПАП + ВПЧ-тест) каждые 6 мес. в течение первых 2-х лет наблюдения, после чего пациентка обследуется 1 раз в год. Если тесты отрицательные, больной имеет шанс для возвращения к рутинному скрининга через 3 года наблюдения. Если хотя бы один тест положительный - рекомендуемая кольпоскопия [9].

В условиях неадекватной кольпоскопической картины и повторных абнормальных результатов - цервикальный кюретаж.

При наличии атипии CIN I в цитологии рекомендуется ВПЧ-тестирование, при ВПЧ (-) - противовоспалительная терапия, наблюдение, при ВПЧ (+) - экспертная кольпоскопия. При CIN I / II в цитологии - кольпоскопия, цервикальный кюретаж сразу [10].

Для CIN II/ III :

Цитологическое обследование каждые 3 мес. в течение 1 года, каждые 6 мес. в течение 2-го года наблюдения или ВПЧ-тестирование 1 раз в год. После чего пациентка обследуется цитологически 1 раз в год. При отсутствии атипии в мазке и ВПЧ (-) через 5 лет возможен возврат к рутинному скринингу.

При наличии атипии (ASC, CIN I/II) - ВПЧ-тестирования, кольпоскопия, цервикальный кюретаж [11].

У пациенток после лечения CIN I, II, III с положительным ВИЧ-статусом - цитологическое динамическое наблюдение каждые 3 мес. в течение первых 2-х лет, третий год - 1 раз в 6 мес., после чего 1 раз в год в течение 10 лет.

Исследование чувствительности и специфичности анализа ДНК ВПЧ для прогнозирования остаточной или рецидивирующей неоплазии после лечения CIN было предметом двух недавних систематических обзоров. В первом систематическом обзоре был сделан вывод о том, что имеются доказательства того, что тестирование на ВПЧ после лечения может быстрее и эффективнее выявить рецедив возникший после лечения, чем последующая цитология [12]. Данные включенные в исследования, были дополнены недавно опубликованными исследованиями, и был проведен формальный метаанализ. Из этого метаанализа был сделан вывод, что обнаружение ДНК ВПЧ предсказывало остаточный / рецидивирующий CIN со значительно более высокой чувствительностью (соотношение: 1,27; 95% CI: 1,06–1,51) и незначительно меньшей специфичностью (соотношение: 0,94; 95% CI: 0,87 –1.01), чем последующая цитология. Тестирование ДНК ВПЧ также было более чувствительным, чем гистология полей среза (соотношение: 1,30; 95% ДИ: 1,05–1,62). Тестирование на ВПЧ было еще более специфичным, но это различие в специфичности было статистически незначимым [13].

Хорошо известными факторами риска остаточного / рецидивного заболевания CIN после консервативного лечения являются возраст, соотношение, цитологическая степень, степень поражения, предоперационная и последующая вирусная нагрузка ВПЧ, генотип ВПЧ и вовлечение конического края. Sarian et al.  сообщили, что женщины старше 35 лет имели значительно более высокий риск персистирующей инфекции после LEEP, указав, что пожилой возраст является прогностическим фактором остаточного поражения или повышенного риска рецидива заболевания [14]. Пожилой возраст при конизации является ранее нераспознанным фактором риска рецидива, как сообщают Verguts et al. [15]. Напротив, некоторые исследования показали, что возраст не связан с сохранением инфекции ВПЧ после лечения [16]. Цитологическая оценка до LEEP также не была значимым фактором для остаточного заболевания или рецидива в настоящем исследовании.

Santesso et al., в мета-анализе рандомизированных контрольных испытаний, оценивающих результаты между различными методами, документировали частоту рецидивов CIN 2/3, равную 5,3%, при обзоре более 8000 пациентов [17].

Частота CIN 2–3 через 12 месяцев (3,2%) может быть ниже, чем в других исследованиях, из-за сочетания применения LEEP и лазера, если целью является более широкое поле лечения, отсутствие последующего тестирования на ВПЧ [18] (ложноотрицательная цитология) (ECC, или биопсия), поскольку было показано, что тестирование на ВПЧ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с цитологией [19].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Лечение кольпоскопически подтвержденного заболевания может быть абляционным, эксцизионным или в некоторых случаях наблюдательным.  Эксцизионные методы предпочтительны в большинстве случаев из-за их явного превосходства над абляцией с точки зрения гистологической оценки зоны трансформации [20]. Гистологическое исследование удаленной ткани позволяет распознать или исключить микроинвазивный рак, заболевание желез, степень поражения и глубину удаления.

2. У женщин, проходящих обследования после первичной петлевой электрохирургической эксцизии по поводу CIN 2–3, дисплазия, наблюдается рецидив у 3,2% населения через 12 месяцев после лечения после одной отрицательной 6-месячной кольпоскопической оценки. Эти данные подтверждают использование протокола отрицательного последующего кольпоскопического контроля для этой группы пациентов, особенно когда тестирование на ВПЧ не является широко доступным и еще предстоит доказать, что оно является лучшим [21].

3. Важно подробный сбор анамнестических данных, изучение медицинской документации и исследования гистологических препаратов, полученных на первоначальном этапе лечения.

При обнаружении рецидива предрака и рака шейки матки после эксцизионных методов лечения обязательным является выполнение всех стандартных обследований: цитологического исследования материала с эктоцервикса, эндоцервикса, расширенной кольпоскопии, биопсии и цервикального кюретажа.

***ЛИТЕРАТУРА***

1. Bentley J, Bertrand M, Brydon L, Gagné H, Hauck B, Mayrand MH, et al. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(12):1188–202.

2. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. Lancet. 1997;349(9057):978–80.

3. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. The lancet oncology. 2007;8(11):985–93.

4. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG. 2008;115(8):1001–7.

5. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377–81.

6. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i3633.

7. Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C, Faulkner K, Cross PA, Martin-Hirsch P, Naik R. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2011;118(6):685–92.

8. Weinmann S, Naleway A, Swamy G, Krishnarajah G, Arondekar B, Fernandez J, Myers E. Pregnancy outcomes after treatment for cervical cancer precursor lesions: an observational study. PLoS One. 2017;12(1):e0165276.

9. Luesley DM, Cullimore J, Redman CW, Lawton FG, Emens JM, Rollason TP, et al. Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with abnormal cervical smears. BMJ. 1990;300(6741):1690–3.

10. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Gieseking F, Issa R, Mahner S, Woelber L. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). Arch Gynecol Obstet. 2012;286(6):1549–54.

11. Papoutsis D, Underwood M, Parry-Smith W, Panikkar J. Comparison of cure rates in women treated with cold-coagulation versus LLETZ cervical treatment for CIN2-3 on pretreatment cervical punch biopsies: a retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2017;295(4):979–86.

12. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia cohort study. J Natl Cancer I. 2009;101(10):721–8.

13. Whiteley PF, Olah KS. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: experience withthe low-voltage diathermy loop. Am J Obstet Gynecol. 1990;162(5):1272–7.

14. Cui Y, Sangi-Haghpekar H, Patsner B, Williams-Brown MY, Masand R, Anderson ML. The role of Endocervical sampling in predicting persistent high grade dysplasia following Conization [13E]. Obstet Gynecol. 2016;127:46S.

15. Lili E, Chatzistamatiou K, Kalpaktsidou-Vakiani A, Moysiadis T, Agorastos T. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up. Medicine. 2018;97(4).

16. Malapati R, Sushma C, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. J Lo Genit Tract Dis. 2011;15(3):177–9.

17. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, 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 Gynecol Obstet. 2016;132(3):266–71.

18. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine. 2006;24:S78–89.

19. Wu D, Zheng Y, Chen W, Guo C, Yu J, Chen G, Huang Y. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011;51(2):114–8.

20. Ju UC, Kim JW, Kang WD, Kim SM, Choi HS. Long-term follow-up after loop electrosurgical excision procedure in high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Koren J Obstet Gynecol. 2012;98:280.

21. Cecchini S, Visioli CB, Zappa M, Ciatto S. Recurrence after treatment by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Tumori Journal. 2002;88(6):478–80.