



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ Ki-67 И P16/INK4A В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ СТЕПЕНИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.А.Димитриади^{1,3*}, Д.В.Бурцев^{1,3}, Е.А.Дженкова², Т.Н.Гудцова², К.В.Дваденко¹

1. ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
3. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Резюме

Цель исследования. Определить количественные параметры молекулярных маркеров Ki-67 и p16/INK4a при CIN 1–3 и установить возможность применения их для повышения качества диагностики по гистологическим образцам.

Пациенты и методы. Изучен биопсийный материал шейки матки 71 пациентки, являющейся носительницами ВПЧ-инфекции. Иммуногистохимическим методом (ИГХ) в биоптатах определена экспрессия маркеров Ki-67 и p16/INK4a.

Результаты. По результатам стандартного гистологического исследования распределение пациенток по группам произошло следующим образом: CIN1–18, CIN2–39, CIN3–14 человек. Установлено, что выраженность экспрессии исследованных маркеров ассоциирована со степенью тяжести диспластических изменений в ткани шейки матки. По изученным маркерам определены наиболее характерные молекулярные профили для степеней дисплазии: CIN1 – Ki-67–15–25%, p16/INK4a – 10–15%; CIN2 – Ki-67–70–80%, p16/INK4a – 65–70%; CIN3 – Ki-67–85–90%, p16/INK4a – 90–95%. Выявлена гетерогенность по экспрессии этих маркеров в группе CIN2: в 7 случаях (22,6%) молекулярный профиль соответствовал CIN1, в 1 случае (3,6%) – CIN3. Приведены клинические примеры использования ИГХ-профиля для уточнения степени CIN.

Заключение. Использование ИГХ-исследования с Ki-67 и p16/INK4a в дополнение к стандартному гистологическому исследованию позволяет объективизировать первичный диагноз степени CIN, а также выделить больных с высоким и низким риском развития тяжелых повреждений. Особенно это актуально для группы CIN2, наиболее проблематичной в плане как гистологической оценки, так и тактики клинического ведения пациенток. Использование ИГХ при первичной диагностике будет способствовать: улучшению информативности множественной прицельной и петлевой эксцизионной биопсий; снижению числа рецидивов ввиду неадекватного лечения; устранению необоснованного применения такого травматичного метода, как конизация (особенно у женщин детородного возраста).

Ключевые слова:

шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), иммуногистохимия (ИГХ), Ki-67, p16/INK4a, вирус папилломы человека (ВПЧ)

Оформление ссылки для цитирования статьи

Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А., Гудцова Т.Н., Дваденко К.В. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(1): 8-15. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>

Для корреспонденции

Димитриади Татьяна Александровна – к.м.н., руководитель Областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344011, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>

SPIN: 3656-8744

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.12.2019, принята к печати 02.02.2020, опубликована 13.03.2020

PROGNOSTIC RELEVANCE OF KI-67 AND P16/INK4A MARKERS IN HISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF CERVICAL DYSPLASIA

Tatyana A. Dimitriadi^{1,3*}, Dmitrii V. Burtsev^{1,3}, Elena A. Dzhenskova², Tatyana N. Gudtskova², Konstantin V. Dvadenko¹

1. Regional Advisory and Diagnostic Centre,
127 Pushkinskaia str., Rostov-on-Don 344011, Russian Federation
2. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
3. Rostov State Medical University,
29 Nahichevansky av., Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To determine the quantitative parameters of the molecular markers Ki-67 and p16/INK4a at CIN 1–3 and to establish the possibility of using them to improve the quality of diagnosis by histological samples.

Patients and methods. Biopsy material of the cervix was studied in 71 patients who were carriers of HPV infection. Immunohistochemical method (IHC) in biopsy specimens determined the expression of Ki-67 and p16/INK4a markers.

Results. According to the results of a standard histological examination, the distribution of patients into groups occurred as follows: CIN 1–18, in CIN 2–39, in CIN 3–14 patients. It was found that the expression of the studied markers is associated with the severity of dysplastic changes in the tissue of the cervix. By the studied marker, the most characteristic molecular profiles for the degrees of dysplasia were determined: CIN1 – Ki-67–15–25%, p16/INK4a 10–15%; CIN2 – Ki-67–70–80%, p16/INK4a – 65–70%; CIN3 – Ki-67–85–90%, p16/INK4a – 90–95%. Heterogeneity was revealed in the expression of these markers in the CIN 2 group: in 7 cases (22,6%), the molecular profile corresponded to CIN 1, in 1 case (3,6%) to CIN 3. Clinical examples of using the IHC profile to clarify the degree of CIN are given.

Conclusion. The use of an IHC study with Ki-67 and p16/INK4a, in addition to the standard histological examination, makes it possible to objectify the initial diagnosis of the degree of CIN, as well as to identify patients with a high and low risk of developing severe injuries. This is especially true for the CIN2 group, the most problematic in terms of histological evaluation and tactics of clinical management of patients. The use of IHC in the initial diagnosis will contribute to: improving the information content of multiple aimed and loop excisional biopsies; reduction in relapse due to inadequate treatment; eliminating the unreasonable use of such a traumatic method as conization (especially in women of childbearing age).

Keywords:

cervix, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), immunohistochemistry (IHC), Ki-67, p16/INK4a, human papillomavirus (HPV)

For citation

Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenskova E.A., Gudtskova T.N., Dvadenko K.V. Prognostic relevance of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of cervical dysplasia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(1): 8-15. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-1-1>

For correspondence

Tatyana A. Dimitriadi – Cand. Sci. (Med.), head of the Regional Center of Cervical Pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 127 Pushkinskaia str., Rostov-on-Don 344011, Russian Federation

E-mail: tdimitriadi@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>

SPIN: 3656-8744

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Submitted 11.12.2019, accepted for publication 02.02.2020, published 13.03.2020

В России за последние 10 лет возросло на 30,8% количество выявленных случаев рака шейки матки (РШМ), а количество смертей от этой патологии увеличилось в 1,5 раза – порядка 6,5 тысяч женщин ежегодно умирают от этого заболевания [1]. Развитию инвазивного рака предшествуют предраковые процессы дисплазии или цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), длящиеся, как правило, годами. Ранняя диагностика и лечение предраковых заболеваний позволяют предотвратить до 80% случаев развития РШМ в развитых странах [2]. К сожалению, в России программа общегосударственного скрининга в настоящий момент находится на стадии разработки.

Современная концепция канцерогенеза предполагает последовательную прогрессию от CIN 1 до CIN 2 и CIN 3, *cancer in situ* (CIS) и развития инвазивного рака на фоне персистирующей инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска. Согласно данным D. Lowy (2016), 70% случаев РШМ обусловлено 16 и 18-м, а 20% – 31, 33, 45, 52, 58-м типами ВПЧ [3]. В России 30 лет назад проблема РШМ среди девушек 18–20 лет практически не стояла, на сегодняшний день почти треть пациенток онкогинекологических клиник – женщины моложе 25 лет, что связано с увеличением доли инфицированных ВПЧ [4].

Выделяют 3 степени неоплазий (CIN 1, CIN 2, CIN 3) с соответствующим дифференцированным подходом к лечению. При первичном выявлении диспластических процессов, в случае CIN 1, чаще всего применяется выжидательная тактика с наблюдением от 1,5 до 2 лет ввиду возможной спонтанной регрессии (лишь 10% переходят в CIN 2); при CIN 3, которую часто называют нулевой стадией рака, всегда рекомендуется конизация. Категория CIN 2 наиболее неоднозначна: в случае продуктивной ВПЧ-инфекции CIN 2 может регрессировать, особенно в молодом возрасте (по статистике, от 40 до 58% CIN 2 самостоятельно регрессирует), а при трансформирующей ВПЧ-инфекции 22% прогрессирует в CIN 3 и 5% – в инвазивный рак [5]. Соответственно, именно определение тактики ведения пациенток с CIN 2 представляет наибольшую сложность для клинициста.

Сталкиваясь с диспластическими изменениями шейки матки (ШМ), врач стоит перед выбором между консервативной тактикой ведения пациентки и применением эксцизионного лечения. Наиболее информативным методом исследования эпителия ШМ, безусловно, является гистологическое исследование препарата, проведенное после ее конизации. Однако при выполнении конизации ШМ неизбежно происходит ее травматизация, вплоть до повреждения циркулярных мышц, способствующих сокраще-

нию продольных мышц, что нарушает барьерные функции ШМ и часто является причиной восходящей инфекции. Акушеры-гинекологи сообщают, что деструктивные методы лечения патологии ШМ оказывают негативное влияние и на репродуктивную функцию женщин: на четверть увеличивается количество самопроизвольных выкидышей, до трети беременностей у этих женщин заканчивается самопроизвольным абортом [6].

Решение о методе получения материала для гистологического исследования принимается с учетом возраста пациентки, официальные рекомендации, касающиеся ограничения в выполнении конизации ШМ, относятся лишь к женщинам до 25 лет, для которых доказана высокая частота регресса даже выраженных изменений, а также в связи с возможной нереализованностью репродуктивного потенциала [7,8].

Вместе с тем возраст женщин на момент рождения первого ребенка в России неуклонно растет. В бюллетене Института социального анализа и прогнозирования РАНХиГС сообщается, что в 1995–1999 гг. первенца рожали в среднем в 20,9 года, а в конце 2017 г. – в 28,5 года. Служба статистики также прогнозирует, что в будущем средний возраст рождения ребенка продолжит расти [9].

Таким образом, перед клиницистом при выборе тактики ведения пациентки с CIN стоит дилемма: с одной стороны, своевременно выявить диспластические процессы и адекватно оценить их тяжесть, с другой, не применять для этого необоснованно метод конизации, дающий наиболее информативный материал для гистологического исследования, однако имеющий ряд негативных последствий для репродуктивного здоровья.

При невозможности проведения прицельной биопсии, в связи с расположением зоны повреждений в труднодоступных участках, возможно использование петлевой электрохирургической эксцизионной биопсии как альтернативы конизации [10].

Гистопатологическая диагностика образцов биопсии шейки матки, которая признана золотым стандартом, также имеет значительные расхождения между специалистами. Следовательно, существует необходимость в дополнительных чувствительных и специфических биомаркерах, которые могут улучшить стандартизацию и контроль качества гистопатологической диагностики. Повышение информативности рутинного гистологического исследования возможно при использовании дополнительных современных методов, таких как иммуногистохимия (ИГХ). Наиболее перспективными и широко обсуждаемыми являются ИГХ маркеры Ki-67 и p16/INK4a, однако на сегодняшний день не выработано четких критериев для оценки их экспрессии в гистологиче-

ских препаратах [11, 12]. Ki-67 – это ядерный белок, который связан с клеточной пролиферацией и экспрессируется во всех активных фазах митотического цикла, для многих опухолевых процессов характерна гиперэкспрессия этого маркера. Исследования показали, что гиперэкспрессия p16/INK4a в раковых и предраковых тканях на молекулярном уровне тесно связана с экспрессией онкогенного белка E7 ВПЧ [13]. Белок p16/INK4a представляет собой ингибитор циклинзависимых киназ и играет важную роль в регуляции клеточного цикла эукариот. Этот белок участвует в опосредованном через белок ретинобластомы (pRB) контроле перехода клетки из фазы G1 в фазу S, он подавляет опухолевый рост; повышенная экспрессия p16/INK4a может запускать остановку цикла клеточного деления. Многие виды опухолей характеризуются инактивацией гена p16/INK4a, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации клеток. Но в опухолях, связанных с трансформирующим действием ВПЧ, отмечается увеличение экспрессии данного белка. Экспрессия белка p16/INK4a реактивно увеличивается при росте количества вирусных онкобелков ВПЧ E6 и E7 [14]. При этом повышение экспрессии p16/INK4a оказывается неэффективным для регуляции клеточного цикла, поскольку онкобелки ВПЧ действуют на уровне белка ретинобластомы. Повышение экспрессии p16/INK4a, применительно к этому виду опухолей, рассматривают как косвенный признак интеграции ВПЧ высокого риска в геном и трансформации эпителиальных клеток под действием ВПЧ [15].

Цель исследования: определить количественные параметры экспрессии маркеров Ki-67 и p16/INK4a при дисплазии I, II и III степени и установить их прогностическую значимость для повышения точности гистологической диагностики выраженности диспластических изменений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли данные 71 пациентки, обратившейся в Государственное автономное учреждение Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» (ГАУ РО «ОКДЦ»). Предварительный диагноз о степени диспластических изменений в ШМ был установлен на основании цитологического исследования и уточнен после гистологического исследования биопсийного материала, полученного после прицельной биопсии (не менее 3 образцов) и петлевой электрохирургической эксцизионной биопсии. Разделение на группы с соответствующей степенью дисплазии (CIN 1, 2, 3) производили на основании данных стандартного гистологического исследования. Все паци-

ентки являются носительницами ВПЧ-инфекции.

Для ИГХ-исследования с парафиновых блоков биопсийного материала, фиксированного в 10% нейтральном формалине, готовили срезы толщиной 3–4 мкм и проводили окрашивание в иммуногистостейнере BenchMark ULTRA с термической демаскировкой антигенов в Трис-буфере (pH=8,0–8,5). Были использованы следующие антитела: Ki-67 (SP6) SpringBioscience –1:200; p16/INK4a (E6H4) VentanaMedicalSystems –RTU.

Для характеристики экспрессии маркеров вычисляли долю окрашенных клеток в процентах от общего количества клеток эпителия зоны трансформации. Для статистической обработки результатов использовали параметрические методы статистики для показателей вариационного ряда с определением средней арифметической величины (M), ошибки средней (m), медианы (Me), коэффициента вариации (C.V.). Статистическую значимость различий между двумя средними определяли по значению t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей, значимой считали разницу при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от результатов стандартного гистологического исследования биопсийного материала распределение пациенток по группам произошло следующим образом: CIN1–18, CIN2–39, CIN3–14 человек. Средний возраст пациенток составил при CIN1–37,8±5,8, CIN2–39,4±2,6, CIN3–40,6±6,9 года. Достоверность различий средних значений возраста пациенток в сравниваемых группах отсутствовала.

Данные о количественных показателях экспрессии маркеров представлены в таблице 1. Средние значения обоих маркеров достоверно различались между всеми сравниваемыми группами с $P < 0,001$, так же выразительно различались их медианы. При CIN1 минимальное значение обоих показателей – 5%, наибольшее значение для Ki-67 составило 30%, p16/INK4a – 25%. В группе CIN3 уровень экспрессии Ki-67 был не менее 65%, p16/INK4a – не менее 75%, максимальное же для обоих маркеров значение равнялось 100% окрашенных клеток эпителия.

Из приведенных данных видно, что наибольший разброс данных, от минимального до максимального значения, наблюдался при CIN2 (15–100%), о чем свидетельствовала и величина коэффициента вариации. Очевидно также, что данные группы CIN2 в точках минимума и максимума значений перекрываются с соседними группами. В статистических исследованиях при коэффициенте вариации меньше 10% изменчивость вариационного ряда принято считать незначительной; от 10% до 20% – средней;

больше 20% и меньше 33% – значительной, но допустимой; значение коэффициента свыше 33% означает, что вариационный ряд неоднороден и требуется внесение корректировок в используемые данные.

Значения коэффициента вариации в группе CIN1 составили 27,2% для Ki-67 и 22,8% для P16/INK4a – варибельность данных значительна, но допустима. В CIN3 коэффициент вариации для Ki-67 равнялся 11,7%, а для P16/INK4a еще меньше – 8,9%, что указывало на однородность значений обоих показателей у пациенток. В тоже время варибельность показателей экспрессии обоих маркеров в группе CIN2 более чем в 2 раза превышала пороговое значение в 33%, говорящее о большом разбросе данных внутри изучаемой группы.

В статистике есть понятие «резко выделяющихся (выскакивающих) значений», которые мы постарались определить в рядах данных в группах CIN 1, 2 и 3. Такие случаи были выявлены только в группе CIN 2, в количестве 8. Семь из них приближались по значениям обоих маркеров к показателям в группе CIN 1 и 1 – к показателям группы CIN 3. С учетом этой информации, мы разбили данные группы CIN 2 по на 3 подгруппы, обозначив условно: низкие ($n=7$) с уровнем экспрессии Ki-67 $24\pm 2\%$, P16/INK4a – $20\pm 3,1\%$, типичные ($n=31$) с уровнем экспрессии

Ki-67 – $76,8\pm 2,5\%$, P16/INK4a – $66,8\pm 2,6\%$ и высокие ($n=1$) с уровнем экспрессии Ki-67 100%, P16/INK4a – 90%. Различия показателей статистически значимы между подгруппами ($P<0,001$)

В обеих подгруппах, и для Ki-67, и для P16/INK4a, коэффициенты вариации приобрели достаточно низкие значения, позволяющие утверждать, что данные внутри подгрупп достаточно однородны. Статистические показатели 7 случаев с низкими значениями экспрессии обоих ИГХ-маркеров, без сомнения, характерны для CIN1, а в 1 случае наблюдались высокие значения, характерные для CIN 3. По результатам динамического наблюдения в течение 2 лет за 7 пациентками в послеоперационном периоде они оставались ВПЧ-негативны, пациентка с уровнем экспрессии биомаркеров, характерным для CIN 3, оставалась ВПЧ-позитивна в послеоперационном наблюдении. Необходимо отметить, что никто из пациенток, участвовавших в исследовании, не получал медикаментозного лечения CIN.

Также мы определили характерные уровни изученных маркеров для каждой стадии ВПЧ-ассоциированных диспластических изменений, сводные данные представлены в таблице 2.

Таким образом, в нашем исследовании было установлено, что группа CIN 2, диагностированная

Таблица 1. Экспрессия Ki-67 и P16/INK4a в клетках эпителия шейки матки при дисплазии, %
Table 1. Expression of Ki-67 and P16/INK4a in cervical epithelial cells with dysplasia, %

ИГХ маркер / IHC markers	Стат. Показатель / Stat. indicator	Степень дисплазии / Level of dysplasia		
		CIN1 $n=18$	CIN 2 $n=39$	CIN 3 $n=14$
Ki-67	$M\pm m$	$23,9\pm 5,6$	$68,3\pm 7,5$	$89,7\pm 3,1$
	Min-max	5–30	15–100	65–100
	Me	15	75	90
	C.V.	27,2	67,6	11,7
P16/INK4a	$M\pm m$	$12,9\pm 2,2$	$55,9\pm 4,5$	$93,2\pm 2,4$
	Min-max	5–25	15–85	75–100
	Me	10	60	96
	C.V.	22,8	72,9	8,9

Таблица 2. Прогностические уровни экспрессии Ki-67 и P16/INK4a в клетках эпителия шейки матки при дисплазии, %
Table 2. Prognostic levels of Ki-67 and P16/INK4a expression in cervical epithelial cells with dysplasia, %

ИГХ маркер / IHC makers	Степень дисплазии / Level of dysplasia		
	CIN1	CIN2	CIN3
Ki-67	18–29	70–80	85–90
P16/INK4a	10–15	65–70	90–95

на основании стандартного гистологического исследования, крайне неоднородна по ИГХ-профилю, чем может объясняться столь различное клиническое течение у пациенток этой степени CIN – от самопроизвольной регрессии до исхода в CIN3 и CIS. Величина экспрессии этих маркеров прямо связана с клиническим течением CIN, что имеет свое биологическое обоснование. Белок p16/INK4a во время нормального клеточного цикла оказывает антипролиферативный эффект, поэтому в нормальных физиологических условиях одновременная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 и p16/INK4a в одной и той же клетке невозможна. При одновременной экспрессии в одном и том же образце маркеров Ki-67 и p16/INK4a (каждый более 50% клеток) можно утверждать, что чисто статистически в таком случае в ткани ШМ имеются клетки с нарушением клеточного цикла, претерпевшие онкотрансформацию, обусловленную ВПЧ-инфекцией. Чем больше «зона перекрывания» этих показателей, тем выше вероятность наличия трансформированных клеток и доля их в популяции. В нашем исследовании в группе CIN 2 в 7 случаях (22,6%) ИГХ-профиль соответствовал CIN 1, 1 случай (3,2%) – CIN3.

Приводим клинические примеры использования ИГХ-маркеров для уточнения степени дисплазии пациенток группы CIN 2, вошедших в исследование.

Пример 1. Пациентка Г., 27 лет, была приглашена в Областной центр патологии шейки матки в связи с наличием интраэпителиальных поражений высокого риска (H-SIL) в цитологическом мазке, ВПЧ-тест положительный. Из анамнеза известно, что у нее выявлялся ВПЧ 16 типа на протяжении 6 лет. Кольпоскопия: выявлено плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкого риска (L-SIL) и 2 тип зоны трансформации. Пациентке была выполнена прицельная точечная биопсия шейки матки. Стандартное гистологическое заключение – очаги CIN2, ИГХ-исследование: Ki-67–30%, p16/INK4a– 10%, экспрессия маркеров соответствует CIN 1. Пациентке был рекомендован цитологический контроль каждые 6 мес. Через 18 мес. наблюдения результат цитологического мазка – L-SIL, ВПЧ-тест отрицательный, кольпоскопическое заключение – повреждения соответствуют L-SIL. Пациентке была выполнена точечная биопсия шейки матки. Гистологическое заключение: очаги CIN 1 в эпидермизированных железах, ИГХ-исследование: Ki-67–10%, p16/INK4a – 5%. Был поставлен клинический диагноз – легкая дисплазия шейки матки, пациентка продолжила наблюдение через 6 мес. Естественное течение заболевания продемонстрировало регресс изменений до более легкой степени CIN 1 в течение 1,5 лет, что

говорит об эффективности предлагаемой методики в прогнозировании течения CIN 2.

Пример 2. Пациентка Ж., 31 год, была приглашена в Областной центр патологии шейки матки в связи с наличием H-SIL в цитологическом мазке, ВПЧ-тест положительный. Генотипирование ВПЧ показало наличие клинически значимой вирусной нагрузки 16 и 45 типов. При кольпоскопии был диагностирован H-SIL, граница плотного ацетобелого эпителия полностью визуализировалась, 1 тип зоны трансформации. Пациентке была выполнена прицельная точечная биопсия шейки матки. Стандартное гистологическое заключение – CIN 2, ИГХ-исследование: Ki-67–85%, p16/INK4a – 70%. Пациентке планировалось проведение радиоволновой эксцизии шейки матки в первые 10 дней менструального цикла, однако женщина от лечения отказалась. Поскольку больная продолжала проходить ежегодные профилактические осмотры по месту работы, то по результатам цитологического исследования, выполненного через год, она снова была приглашена в ОЦПШМ в связи с H-SIL и положительным ВПЧ-тестом. Женщине была выполнена рекомендованная ранее эксцизия шейки матки, результат гистологического исследования: CIN 3, ИГХ-исследование: Ki-67–95%, p16/INK4a– 90%, экспрессия маркеров соответствует CIN 3. Естественное течение заболевания продемонстрировало прогрессию изменений до более тяжелой степени CIN 3 в течение года.

Приведенные примеры говорят об эффективности предлагаемой методики в прогнозировании течения CIN 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность экспрессии ИГХ-маркеров Ki-67 и P16/INK4a в ткани ШМ ассоциирована со степенью тяжести диспластических изменений. Дополнительное использование ИГХ-исследования с этими маркерами, наряду со стандартным гистологическим исследованием, позволяет объективизировать первичный патогистологический диагноз степени CIN, а также выделить больных с высоким и низким риском развития тяжелых повреждений. Особенно это актуально для группы CIN2, наиболее проблематичной в плане гистологической оценки и, как следствие, тактики клинического ведения пациенток. Дополнительное использование ИГХ-исследования с маркерами Ki-67 и P16/INK4a повышает информативность стандартного гистологического исследования биоптатов шейки матки и способствует выработке адекватной тактики лечения больных, особенно женщин детородного возраста.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: 2019, 236 с.
2. Wyber R, Vaillancourt S, Perry W, Mannava P, Folaranmi T, Celi LA. Big data in global health: improving health in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2015 Mar 1; 93 (3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>
3. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J ClinInvest*. 2016 Jan; 126 (1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>
4. Брико Н. И., Лопухов П. Д. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16 (2 (93)):10–15.
5. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *ObstetGynecol*. 2016; 128 (4): e111–e130. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001708>
6. Серова О. Ф., Зароченцева Н. В., Важнова В. М., Кешьян Л. В. Беременность у женщин после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Эффективная фармакотерапия. 2010; (1):28–32.
7. Бадретдинова Ф. Ф., Глебова Н. Н., Короткова Л. А., Хасанов А. Г., Трубин В. Б. Акушерская травма и рубцовая деформация шейки матки. Некоторые спорные вопросы проблемы (обзор литературы). *Научное обозрение медицинские науки*. 2016; (5):23–31.
8. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под редакцией В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

References

1. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Edited by Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Moscow: 2019, 236 p. (In Russian).
2. Wyber R, Vaillancourt S, Perry W, Mannava P, Folaranmi T, Celi LA. Big data in global health: improving health in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2015 Mar 1; 93 (3):203–208. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139022>
3. Lowy DR. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions. *J ClinInvest*. 2016 Jan; 126 (1):5–11. <https://doi.org/10.1172/JCI85446>
4. Briko NI, Lopukhov PD. Need to control HPV-associated diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2017; 16 (2 (93)):10–15. (In Russian).
5. Mezhevina EA, Abakarova PR, KhlebikovaYuS. Precancerous cervical lesions. *Medical Council*. 2016; (12):112–118. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>
6. Committee on Practice Bulletins Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and

9. Ежемесячный мониторинг социально-экономического положения и самочувствия населения: 2015 г. – ноябрь 2018 г. Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; под ред. Т. М. Малевой, 2018.
10. Hebbar A, Murthy VS. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institutional study. *J LabPhysicians*. 2017 Jun; 9 (2):104–110. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199630>
11. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *CancerCytopathol*. 2015 Jun; 123 (6):373–381. <https://doi.org/10.1002/cncy.21542>
12. Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, et al. Predicting high-risk human papillomavirus infection, progression of cervical intraepithelial neoplasia, and prognosis of cervical cancer with a panel of 13 biomarkers tested in multivariate modeling. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Apr; 27 (2):265–273. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318159c0>
13. Трухачёва Н. В. Медицинская статистика: учебное Пособие. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017.
14. Межевитинова Е. А., Абакарова П. Р., Хлебикова Ю. С. Предраковые поражения шейки матки тактика ведения. *Медицинский совет*. 2016; (12):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-112-118>
15. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. *JAMA*. 2018;320 (7):674–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>

- Prevention. *Obstet Gynecol*. 2016; 128 (4): e111–130. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001708>
7. Serova OF, Zarochentseva NV, Vazhnova VM, Kesh'yan LV. Pregnancy in women after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Effective Pharmacotherapy*. 2010; (1):28–32. (In Russian).
8. Badretdinova FF, Glebova NN, Korotkova LA, Khasanov AG, Trubin VB. Obstetric trauma and cicatricial deformity of the cervix. some controversial issues of the problem (literature review). *Scientific Review Medical Sciences*. 2016; (5):23–31. (In Russian).
9. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Edited by V. N. Serova, G. T. Sukhikh, V. N. Prilepsky, V. E. Radzinsky. 2nd edition. M.: GEOTAR-Media, 2016. (In Russian).
10. Monthly monitoring of the socio-economic situation and well-being of the population: 2015 – November 2018, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; under the editorship of T. M. Maleva. 2018. (In Russian).
11. Hebbar A, Murthy VS. Role of p16/INK4a and Ki-67 as specific biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia: An institution-

al study. J Lab Physicians. 2017 Jun; 9 (2):104–110. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199630>

12. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. Cancer Cytopathol. 2015 Jun; 123 (6):373–381. <https://doi.org/10.1002/cncy.21542>

13. Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, et al. Predicting high-risk human papillomavirus infection, progres-

sion of cervical intraepithelial neoplasia, and prognosis of cervical cancer with a panel of 13 biomarkers tested in multivariate modeling. Int. J. Gynecol. Pathol. 2008; 27 (2):265–273. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318159cbc0>.

14. Trukhacheva NV. Medical Statistics: A Training Manual. Rostov-on-Don: Phoenix, 2017. (In Russian).

15. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018;320 (7):674–686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>

Информация об авторах:

Димитриади Татьяна Александровна* – к.м.н., руководитель Областного центра патологии шейки матки ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>, SPIN: 3656-8744

Бурцев Дмитрий Владимирович – д.м.н., главный врач ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», доцент кафедры онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Заведующий кафедрой персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6206–6222

Гудцова Татьяна Николаевна – к.б.н., врач-лаборант патолого-анатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9820-8373>, SPIN: 7010–5883

Двадненко Константин Владимирович – к.м.н., врач-патологоанатом лаборатории клинической патоморфологии и молекулярно-биологических исследований ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4497–1769

Information about authors:

Tatyana A. Dimitriadi* – Cand. Sci. (Med.), head of the Regional Center of Cervical Pathology Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation. Associate Professor of the Department of personalized and translational medicine of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5399-6636>, SPIN: 3656-8744

Dmitrii V. Burtsev – Dr. Sci. (Med.), chief physician in Regional Advisory and Diagnostic Centre, associate professor of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Head of the Department of personalized and translational medicine of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Elena A. Dzhenkova – Dr. Sci. (Biol.), associate professor, scientific secretary in National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6206–6222

Tatyana N. Gudtskova – Cand. Sci. (Biol.), laboratory doctor of the pathology department of the National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9820-8373>, SPIN: 7010–5883

Konstantin V. Dvadenko – Cand. Sci. (Med.), pathologist of the laboratory of clinical pathomorphology and molecular biological research in Regional Advisory and Diagnostic Centre, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 4497–1769

Участие авторов:

Димитриади Т.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Бурцев Д.В. – научное редактирование.

Дженкова Е.А. – научное редактирование.

Гудцова Т.Н. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Двадненко К.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Authors contribution:

Tatyana A. Dimitriadi - research concept and design, text writing, material processing.

Dmitrii V. Burtsev - scientific editing.

Elena A. Dzhenkova - scientific editing.

Tatyana N. Gudtskova - technical editing, bibliography, illustrations.

Konstantin V. Dvadenko - collection, analysis and interpretation of data, assistant operations, article preparation.