

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ-ИНДУЦИРОВАННЫХ РЕЦИДИВОВ ПРЕДРАКА И НАЧАЛЬНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.И Трушина, Е.В. Филоненко, Е.Г. Новикова, С.В. Мухтарулина

«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## Резюме

Фотодинамическая терапия (ФДТ) обладает противовирусной активностью и является эффективным методом профилактики цервикальных ВПЧ-ассоциированных рецидивов. В нашем исследовании была оценена эффективность профилактической противорецидивной ФДТ культи шейки матки на втором этапе после высокой ампутации шейки матки у 65 пациенток с клиническим диагнозом carcinoma in situ и 35 – с диагнозом РШМ 1A1 ст. В качестве фотосенсибилизатора использовали аппликационно препарат на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в виде 12%-го геля в дозе 0,1 мг/см<sup>2</sup>. Облучение проводили через 4 ч (световая доза – 150 Дж/см<sup>2</sup>). Полная эрадикация ДНК ВПЧ была достигнута у 94% пациенток. В остальных 6% наблюдениях противовирусный эффект зарегистрирован в виде эрадикации одного или двух типов при множественном инфицировании ВПЧ с доминированием 16 и 18 штаммов, или значительном снижении вирусной нагрузки. Сроки наблюдения составили от 3 до 10 лет. Стойкий противовирусный эффект в течение всего периода наблюдения сохранялся у 93 (93%) женщин. Таким образом, ФДТ культи шейки матки с 5-АЛК обеспечивает выраженный противовирусный эффект на втором этапе лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в инфицированных клетках с последующим их прямым фототоксическим и фотохимическим разрушением до базальных и парабазальных слоев эпителия, в которых происходит репликация вируса.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, фотодинамическая терапия, вирус папилломы человека, 5-аминолевулиновая кислота.

**Для цитирования:** Трушина О.И., Филоненко Е.В., Новикова Е.Г., Мухтарулина С.В. Фотодинамическая терапия в профилактике ВПЧ-индуцированных рецидивов предрака и начального рака шейки матки // *Biomedical Photonics*. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 42–46. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-3-42-46

**Контакты:** Трушина О.И., e-mail: o.trushina@list.ru

## PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE PREVENTION OF HPV-INDUCED RECURRENCES OF PRECANCER AND INITIAL CANCER OF THE CERVIX

Trushina O.I., Filonenko E.V., Novikova E.G., Mukhtarulina S.V.

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

Photodynamic therapy (PDT) has antiviral activity and is an effective method for preventing cervical HPV-associated relapses. In our study, we assessed the effectiveness of prophylactic anti-relapse PDT of the cervical stump at the second stage after high amputation of the cervix in 65 patients with a clinical diagnosis of carcinoma in situ and 35 with a diagnosis of cervical cancer stage 1A1. As a photosensitizer, a drug based on 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in the form of a 12% gel at a dose of 0.1 mg/cm<sup>2</sup> was used. Irradiation was performed after 4 hours (light dose – 150 J/cm<sup>2</sup>). Complete eradication of HPV DNA was achieved in 94% of patients. In the remaining 6% of observations, the antiviral effect was registered as eradication of one or two types in case of multiple HPV infection with dominance of strains 16 and 18, or a significant decrease in the viral load. The observation periods ranged from 3 to 10 years. A persistent antiviral effect was maintained throughout the observation period in 93 (93%) women. Thus, PDT of the cervical stump with 5-ALA provides a pronounced antiviral effect at the second stage of treatment of precancerous and initial tumor pathology of the cervix due to the selective accumulation of the photosensitizer in infected cells with their subsequent direct phototoxic and photochemical destruction to the basal and parabasal layers of the epithelium, in which virus replication occurs.

**Key words:** cervical cancer, photodynamic therapy, human papillomavirus, 5-aminolevulinic acid.

**For citations:** Trushina O.I., Filonenko E.V., Novikova E.G., Mukhtarulina S.V. Photodynamic therapy in the prevention of HPV-induced recurrences of precancer and initial cancer of the cervix, *Biomedical Photonics*, 2024, vol. 13, no. 3, pp. 42–46. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-3-42-46

**Contacts:** Trushina O.I., e-mail: o.trushina@list.ru

## Введение

Проблема рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий остается в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов. Неуклонный рост числа женщин со злокачественными новообразованиями шейки матки и выраженная тенденция к омоложению болезни, несомненно, свидетельствуют об актуальности поиска, разработки и внедрения новых подходов к профилактике, диагностике и лечению цервикальной предопухолевой и опухолевой патологии. В успешной реализации этих задач важная роль отводится этиологическому фактору цервикального канцерогенеза – вирусу папилломы человека (ВПЧ). ДНК этого вирусного агента обладает высоким онкогенным потенциалом и обнаруживается в 99,7% РШМ [1,2].

На протяжении последних двух десятилетий вопросам прогрессирования папилломавирусной инфекции (ПВИ) до инвазивного РШМ уделяется достаточно много внимания, тогда как не менее важное направление по профилактике рецидивов заболевания после органосохранного лечения начальной цервикальной онкопатологии остаётся мало изученным. Возобновление опухолевого процесса в шейке матки указывает в большей степени на персистенцию ВПЧ – ведущий фактор в стимуляции пролиферации эпителия [3,4]. Этот вирусный агент способен инициировать в течение первых трех лет после электрохирургической конизации рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий II-III (CIN) и начального РШМ (carcinoma in situ, РШМ 1A1 ст), частота которых по данным ряда авторов варьируется и составляет 15-75% [5,6]. Рецидивы заболевания у женщин моложе 40 лет встречается чаще (57,9%), чем в старшем возрасте [7]. Частота рецидивов повышается при вовлечении в процесс цервикального канала или в случае смешанной локализации процесса, особенно в возрасте 30-39 лет – 83,3% [8].

Причинами рецидивов предрака и начального РШМ шейки матки при условии отрицательного морфологического края резекции, являются: сохранение и персистенция латентных и субклинических форм ВПЧ в неизмененных тканях на границе с резекцией или деструкцией, зоне некроза мультифокальных очагах поражений; оседание ДНК ВПЧ вместе с дымом на слизистые шейки матки и влагалища; наличие дополнительных очагов ВПЧ-инфекции во влагалище и промежности у каждой четвертой женщины с цервикальными неоплазиями; реинфицирование; невозможность предотвратить экспрессию папилломавирусов в окружающие ткани [9,10,11,12,13].

Неэффективность противовирусной медикаментозной терапии, направленной на регулирование и нормализацию работы иммунной системы, обусловлена воздействием только на эписомальные формы

жизнедеятельности ВПЧ без разрушения интегрированных в клеточный геном штаммов вируса [14,15]. Методы абляции (радиочастотная, электро-крио-лазерная, аргоно-плазменная) не обеспечивают эрадикацию ВПЧ в силу недостаточной глубины деструкции, когда разрушается только поверхностный эпителий без санации активно размножающихся вирусных штаммов, расположенных в базальном слое [16]. Физические методы лечения также не обладают возможностью точечного разрушения папилломавирусов, воздействия на плоскоклеточно-цилиндрический стык эпителиев и очаги метаплазии в цервикальном канале [17,18]. Кроме того, сохранение ВПЧ ведет к реактивации латентной инфекции до субклинической и клинической форм. Именно пациентки с латентной формой инфекции представляют группу риска по развитию цервикальных рецидивов [19].

Таким образом, лечебные мероприятия противоопухолевого характера не обладают целенаправленным патогенетически обусловленным воздействием на ВПЧ, так как не учитывают особенности жизненного цикла и физического статуса вирусного генома, соответственно, риск ВПЧ-ассоциированных рецидивов CIN и начального РШМ остается достаточно высоким.

Вирусная концепция цервикального рака диктует необходимость пересмотра традиционных подходов к улучшению результатов лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки, поиска новых эффективных патогенетически обоснованных методов воздействия на факторы риска злокачественной прогрессии ПВИ, что значительно снизит риск цервикальных рецидивов.

## Материалы и методы

Одним из перспективных методов противовирусной терапии и, соответственно, профилактики цервикальных ВПЧ-ассоциированных рецидивов, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод основан на избирательном накоплении фотосенсибилизатора (ФС) в вирусосодержащих клетках и взаимодействии этого лекарственного препарата с излучением света определенной длины волны, что инициирует серию фотофизических процессов, ведущих к разрушению данных клеток, накопивших препарат [20]. В связи с вышеописанным механизмом, является целесообразным дополнение хирургического лечения вирусассоциированных предрака и раннего рака шейки матки одним или несколькими курсами противовирусной ФДТ.

ФДТ культы шейки матки выполняли на втором этапе после высокой ампутации шейки матки 65 пациенткам с клиническим диагнозом carcinoma in situ и 35 – с диагнозом РШМ 1A1 ст. Средний возраст женщин составил 35,6±3,7 лет. В качестве фотосенсиби-

лизатора использовали препарат на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Среди факторов риска инфицирования ВПЧ выделены молодой возраст, начало половой жизни до 16 лет (40%), число половых партнеров больше 5 (53,5%), инфицированность бактериальной и другой вирусной флорой (18,2%), длительный прием оральных контрацептивов (5%), массовое курение и незащищенный секс (50%).

Идентификацию и дифференциацию ДНК ВПЧ во всех исследованиях выполняли качественными (ПЦР) и количественными (ПЦР RT, Hybrid Capture II, конкурентная ПЦР) методами детекции вирусного генома. Качественный метод выделил вирус-позитивных женщин, установил частоту различных типов ПВИ, определил количество наблюдений с моно- и смешанной инфекцией, выявил возрастные изменения, а также применяли для оценки противовирусной эффективности ФДТ. Количественные методы исследования выполняли с целью изучения активности вирусного генома в стимуляции пролиферации эпителия, сопоставления значений концентрации вируса с тяжестью морфологических изменений, оценки и контроля противовирусной эффективности ФДТ в зависимости от генотипа, моно- или миксинфицирования.

Единицей измерения PCR RT являлся логарифм копий ДНК ВПЧ на  $10^5$  эпителиальных клеток ( $\lg/10^5$  клеток), Hybrid Capture II – превышение клинически значимого порогового уровня (это порог оценивали как концентрация 100 тыс. генокопий/мл или 1 мг/мл), конкурентной ПЦР – вирусная нагрузка 16-го типа ВПЧ в различных концентрации от – от 101 до 106 копий на пробирку.

Диагностический тест на идентификацию ДНК ВПЧ выполняли до хирургического лечения путем забора не только цервикального соскоба, но и материала из слизистых купола и стенок влагалища, в которых может также персистировать ВПЧ – сильнейший канцероген и ключевой фактор рецидивов заболевания.

Инфицирование высокоонкогенными генотипами ВПЧ являлось показанием к ФДТ культуры шейки матки после органосохранного лечения с препаратом 5-АЛК, индуктором синтеза эндогенного протопорфирина IX (ППИХ). Лечение проводили на 6-8-ой день менструального цикла. Интервал времени между хирургическим этапом лечения и ФДТ составлял 3-4 нед. и зависел от сроков эпителизации в зоне лечебного воздействия.

Тестирование на ДНК ВПЧ проводили в течение первого года наблюдения через 3-6-12 мес. после ФДТ, второго года – 6-12 мес. и в последующие годы (при достижении полной эрадикации) – 1 раз в 3 года.

Противовирусную эффективность ФДТ оценивали по следующим критериям:

- полный эффект – полная эрадикация ДНК ВПЧ, отсутствие вирусной нагрузки;

- без эффекта – отсутствие эрадикации всех типов ДНК ВПЧ и/или снижение значений вирусной нагрузки.

При разработке методики противовирусной ФДТ культуры шейки матки учитывали необходимость облучения не только покровного эпителия культуры шейки матки, но и оставшейся части цервикального канала, а также сводов и стенок влагалища. Такой подход обеспечивает воздействие не только на зону резекции, но и на внешне неизменные прилежащие ткани.

Препарат 5-АЛК в виде 12% геля в дозе 0,1 мг/см<sup>2</sup> наносили аппликационно на культуру шейки матки с захватом сводов и верхней трети влагалища за 4 ч до облучения. Соблюдение светового режима при данной технологии не требуется.

В качестве источника светового излучения использовали диодный лазер «ЛФТ-630-01-БИОСПЕК» (Россия). Длина волны излучения соответствовала 635 нм, плотность энергии – 150 Дж/см<sup>2</sup>.

ФДТ цервикального канала осуществляли гибким моноволоконным кварцевым световодом с цилиндрическим диффузором, дающим матрицу света на 360°, и длиной, соответствующей протяженности эндоцервикса (от 1 до 2 см). Фотодинамическое воздействие на влагалищную порцию культуры шейки матки проводили дистанционно с использованием световода с линзой и диаметром светового пятна 2-3,5 см. Облучение проводили с одной позиции.

Реакция цервикального эпителия в зоне фотодинамического воздействия представляла собой незначительный отек и легкую гиперемию тканей с развитием на 2-3 сутки пленчатого некроза без существенного нарастания этих явлений в последующие дни. Процессы эпителизации завершались к 12-13-му дню лечения.

Локальное введение геля 5-АЛК ни в одном клиническом наблюдении не вызывало побочных и местных аллергических реакций, переносимость фармпрепарата была удовлетворительной. Кожная фототоксичность в виде фотодерматоза не имела место ни в одном наблюдении.

## Результаты

Исследование общей распространенности типов ВПЧ, которая складывается из суммы частоты встречаемости вируса в виде монотипа и ассоциации его с другими типами, выявило значительную долю женщин (58,9%), инфицированных 16 типом ( $p < 0,05$ ). Остальные типы по частоте распространенности распределились следующим образом: 18 – 12,8%, 31 – 10%, 45 – 7%, 33 – 4,5%, 35 – 3,8%, 56 – 2,6%, 58 – 0,2%. В незначительном количестве случаев идентифицированы 39, 48, 51, 52 типы (0,1%). Полученные данные совпадают с широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями, в которых установлена ведущая роль в раз-

витии РШМ высокоонкогенных генотипов ВПЧ, среди которых типы 16 и 18 встречаются в 70% случаев.

Больных, инфицированных двумя и более типами ВПЧ оказалось достоверно больше (62,8%), чем одним типом (37,2%) ( $p=0,000006$ ), при этом частота множественных типов вирусного генома не зависела от степени тяжести патологических изменений в шейке матки ( $p<0,01$ ).

В возрастной категории до 40 лет, больных, инфицированных несколькими типами ВПЧ, было больше (75,6%), чем в группе женщин старшего возраста (24,4%). Данный факт можно связать с более высокой сексуальной активностью в репродуктивном возрасте. Частота встречаемости ВПЧ 16 типа была практически идентичной в группе женщин репродуктивного, пременопаузального и постменопаузального возрастов, соответственно в 88,2%, 86,7% и 86,3% наблюдений, что указывает на ведущую этиологическую роль 16 типа ВПЧ в индуцировании злокачественной трансформации в цервикальном эпителии независимо от возрастных особенностей.

Противовирусную эффективность ФДТ культуры шейки матки оценивали во всех клинических наблюдениях ( $n=100$ ). Полная эрадикация ДНК ВПЧ достигнута у 94% пациенток. В остальных 6% наблюдениях противовирусный эффект зарегистрирован в виде эрадикации одного или двух типов при множественном инфицировании ВПЧ с доминированием 16 и 18 штаммов, или значительном снижении вирусной нагрузки.

Сроки наблюдения составили от 3 до 10 лет. Полную эрадикацию ДНК ВПЧ после ФДТ культуры шейки матки установили у 94 (94%) женщин. Стойкий противовирусный эффект в течение всего периода наблюдения сохранялся у 93 женщин (93%).

Во всех клинических наблюдениях, где отсутствовала полная эрадикация ВПЧ, проводили 2-ой курс ФДТ с положительным результатом лечения.

Рецидив заболевания был зарегистрирован только у одной пациентки (1%) через 2 года после завершения лечения преинвазивного РШМ, где имело место реинфицирование ВПЧ 16 типа от полового партнера.

Таким образом, ФДТ культуры шейки матки с 5-АЛК обеспечивает выраженный противовирусный эффект на втором этапе лечения предопухоловой и начальной опухоловой патологии шейки матки за счет селективного накопления фотосенсибилизатора в инфицированных клетках с последующим их прямым фототоксическим и фотохимическим разрушением до базальных и парабазальных слоев эпителия, в которых происходит репликация вируса. Более высокие показатели эрадикации онкогенных типов ВПЧ в сравнении с методами терапевтического, хирургического и физического воздействий на вирусный геном, отсутствие реактивации инфекции на протяжении длительного периода наблюдения можно связать с аккумулярованием ВПЧ-инфицированными клетками эндогенного ППХ с последующей фотодинамической деструкцией не только клинических и субклинических, но и латентных форм жизнедеятельности ПВИ. Таргетное «точечное» разрушение мультифокальных очагов вирусного поражения, облучение не только влажной порции культуры шейки матки, но и переходной зоны с цервикальным каналом на всем его протяжении, уничтожение клеток с интегрированной формой ВПЧ, когда противовирусные препараты не эффективны, воздействие на физический статус вируса и вирусную нагрузку, также минимизируют риск активации вирусного процесса, что предопределяет успех лечения.

Полученные данные противовирусной эффективности ФДТ представляют большой интерес в свете доказанной этиологической роли ВПЧ в развитии рака шейки матки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol.7.
2. Клинышкова Т.В. Стратегии цервикального скрининга: современный взгляд // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2023. – Т.23, № 4. – С. 20-26.
3. Gosvig C.F., Huusom L.D., Andersen K.K., Duun-Henriksen A.K., Frederiksen K., Iftner A. et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 137(12). – P. 2927-2933.
4. Белоцерковцева Л.Д., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Панкратов В.В. Современные концепции лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2018. – Т.17, №4. – С. 120-124.
5. Зароченцева Н.В., Джикихиya Л.К., Набиева В.Н. Рецидивы цервикальных интраэпителиальных неоплазий после приме-

## REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, vol.7.
2. Klinyshkova T.V. Strategies of cervical screening: a modern view. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*, 2023, vol. 23(4), pp. 20-26.
3. Gosvig C.F., Huusom L.D., Andersen K.K., Duun-Henriksen A.K., Frederiksen K., Iftner A. et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *Int J Cancer*, 2015, vol. 137(12), pp. 2927-2933.
4. Belotserkovtseva L.D., Davydov A.I., Shakhlamova M.N., Pankratov V.V. Modern concepts of treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with papillomavirus infection. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*, 2018. – vol. 17(4), pp. 120-124.
5. Zarochentseva N.V., Djikhiya L.K., Nabieva V.N. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after the use of excision treatment

- нения эксцизионных методов лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 68-77.
6. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A.A., Salanti G., Efthimiou O., Raftis N. 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. – Vol. 31(2). – P. 213-27.
  7. Bruno M.T., Cassaro N., Garofalo S., Boemi S. HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP // *Virology*. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 148.
  8. Chen L.M., Liu L., Tao X., He Y., Guo L.P., Zhang H.W. et al. Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2019. – Vol. 54(8). – P. 534-40.
  9. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Минкина Г.Н., Роговская С.И. Профилактика рака шейки матки // Руководство для врачей – Кулаков В.И. – 2007. – С. 57.
  10. Wu J., Jia Y., Luo M., Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia // *Gynecol Obstet Invest*. – 2016. – Vol. 81(4). – P. 296-301.
  11. Palmer J.E., Raveenscroft S., Eccles K., Crossley J., Dudding N., Smith J.H. et al. Does Hoffman S.R., Le T., Lockhart A., Sanusi A., Dal Santo L., Davis M. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review // *Int J Cancer*. – 2017. – Vol. 141(1). – P. 8-23.
  12. Kong T.W., Son J.H., Chang S.J., Paek J., Lee Y., Ryu H.S. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix // *Gynecol Oncol*. – 2014. – Vol. 135(3). – P. 468-73.
  13. Zhang H., Zhang T., You Z., Zhang Y. Positive Surgical Margin, HPV Persistence and Expression of Both TPX2 and PD-L1 Are Associated with Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Cervical Conization // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(12).
  14. Poomtavorn Y., Tanprasertkul C., Sammor A., Suwannarurk K., Thaweekul Y. Predictors of Absent High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in Loop Electrosurgical Excision Procedure Specimens of Patients with Colposcopic Directed Biopsy-Confirmed High-Grade CIN // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2019. – Vol. 20(3). – P. 849-54.
  15. Uijterwaal M.H., Kocken M., Berkhof J., Bekkers R.L., Verheijen R.H., Helmerhorst T.J., Meijer C.J. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands // *J Low Genit Tract Dis*. – 2014. – Vol. 18(4). – P. 338-43.
  16. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions // *Climacteric*. – 2019. – Vol. 22(6). – P. 596-602.
  17. Santesso N., Mustafa R.A., 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 Gynaecol Obstet*. – 2016. – Vol. 132(3). – P. 266-71.
  18. D'Alessandro P., Arduino B., Borgo M., Saccone G., Venturella R., Di Cello A. et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Gynecol Minim Invasive Ther*. – 2018. – Vol. 7(4). – P. 45-51.
  19. Fernández-Montolí M.E., Tous S., Medina G., Castellarnau M., García-Tejedor A., de Sanjosé S. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study // *BJOG*. – 2020. – Vol. 127(3). – P. 377-87.
  20. «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии». Под редакцией В.И. Чиссова, Е.В. Филоненко. Москва. – 2012. – С. 160-173.
  6. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A.A., Salanti G., Efthimiou O., Raftis N. 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, vol. 31(2), pp. 213-27.
  7. Bruno M.T., Cassaro N., Garofalo S., Boemi S. HPV16 persistent infection and recurrent disease after LEEP. *Virology*, 2019, vol. 16(1), pp. 148.
  8. Chen L.M., Liu L., Tao X., He Y., Guo L.P., Zhang H.W. et al. Analysis of recurrence and its influencing factors in patients with cervical HSIL within 24 months after LEEP. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2019, vol. 54(8), pp. 534-40.
  9. Kulakov V.I., Prilepskaya V.I., Minkina G.N., Rogovskaya S.I. Prevention of cervical cancer. *Handbook for doctors – Kulakov V.I.*, 2007, p. 57.
  10. Wu J., Jia Y., Luo M., Duan Z. Analysis of Residual/Recurrent Disease and Its Risk Factors after Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest*, 2016, vol. 81(4), pp. 296-301.
  11. Palmer J.E., Raveenscroft S., Eccles K., Crossley J., Dudding N., Smith J.H. et al. Does Hoffman S.R., Le T., Lockhart A., Sanusi A., Dal Santo L., Davis M. et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer*, 2017, vol. 141(1), pp. 8-23.
  12. Kong T.W., Son J.H., Chang S.J., Paek J., Lee Y., Ryu H.S. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*, 2014, vol. 135(3), pp. 468-73.
  13. Zhang H., Zhang T., You Z., Zhang Y. Positive Surgical Margin, HPV Persistence and Expression of Both TPX2 and PD-L1 Are Associated with Persistence/Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Cervical Conization. *PLoS One*, 2015, vol. 10(12).
  14. Poomtavorn Y., Tanprasertkul C., Sammor A., Suwannarurk K., Thaweekul Y. Predictors of Absent High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in Loop Electrosurgical Excision Procedure Specimens of Patients with Colposcopic Directed Biopsy-Confirmed High-Grade CIN. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, vol. 20(3), pp. 849-54.
  15. Uijterwaal M.H., Kocken M., Berkhof J., Bekkers R.L., Verheijen R.H., Helmerhorst T.J., Meijer C.J. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. *J Low Genit Tract Dis*, 2014, vol. 18(4), pp. 338-43.
  16. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*, 2019, vol. 22(6), pp. 596-602.
  17. Santesso N., Mustafa R.A., 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 Gynaecol Obstet*, 2016, vol. 132(3), pp. 266-71.
  18. D'Alessandro P., Arduino B., Borgo M., Saccone G., Venturella R., Di Cello A. et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2018, vol. 7(4), pp. 45-51.
  19. Fernández-Montolí M.E., Tous S., Medina G., Castellarnau M., García-Tejedor A., de Sanjosé S. Long-term predictors of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia 2–3 after treatment with a large loop excision of the transformation zone: a retrospective study. *BJOG*, 2020, vol. 127(3), pp. 377-87.
  20. «Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy in oncology». Edited by V.I. Chissov V.I., Filonenko E.V. Moscow, 2012, pp. 160-173.