

# Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека

Т.В. Клинышкова<sup>✉1</sup>, И.Б. Самосудова<sup>2</sup>, М.С. Буян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск, Россия;

<sup>3</sup>БУЗОО «Гинекологическая больница», Омск, Россия

## Аннотация

Цель. Оценить результаты иммуноцитохимического исследования двойного окрашивания p16/Ki-67 в цервикальном эпителии больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN), ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска (ВР), в сравнении с пациентками без цервикальной патологии.

Материалы и методы. Сравнительное исследование включало результаты обследования 75 пациенток. Выделено 4 группы в соответствии с критериями включения. Пациентки с верифицированной CIN1 составили 1-ю основную группу (n=21), женщины с верифицированной CIN2–CIN3 – 2-ю основную группу (n=26). Пациентки без цервикальной патологии составили группу сравнения (n=15) при наличии латентной ВПЧ-инфекции и группу контроля (n=13). Средний возраст женщин с цервикальной ВПЧ-инфекцией составил 26,4±6,13 года, группы контроля – 25,9±6,97 года. Методы исследования: жидкостная цитология, кольпоскопия, гистологическое исследование; методы определения ДНК ВПЧ ВР; иммуноцитохимическое исследование для определения двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67, статистический анализ.

Результаты. Позитивный результат двойного окрашивания p16/Ki-67 преобладал среди пациенток основных групп с CIN (31,9%) в сравнении с пациентками без цервикальной патологии (3,6%; p=0,003) и коррелировал с выраженностью кольпоскопических признаков (rs=+0,397, p=0,0004). В 1-й основной группе и в группе сравнения были зафиксированы случаи позитивного результата двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67 в эпителии без существенных различий между группами (9,5 и 6,6% соответственно, p>0,05). Во 2-й основной группе пациенток позитивный цитологический тест двойного окрашивания эпителия экзоцервикса доминировал относительно 1-й основной, групп сравнения и контроля (50%, p=0,003, p=0,005, p=0,001 соответственно). В группе контроля отрицательный результат двойного окрашивания эпителия отмечен во всех случаях.

Заключение. Степень тяжести CIN влияет на частоту экспрессии p16/Ki-67 по данным иммуноцитохимического исследования. Каждой второй пациентке с CIN2+, ассоциированной с ВПЧ ВР, имеет позитивный результат двойного окрашивания цервикального эпителия, при CIN1 он наблюдается в 9,5% случаев (p=0,003). Среди пациенток с CIN1 установлено отсутствие различий коэкспрессии p16/Ki-67 в эпителиальных клетках в сравнении с женщинами без цервикальной патологии.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, CINtec PLUS, p16/Ki-67

**Для цитирования:** Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Буян М.С. Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Гинекология. 2021; 23 (4): 341–345. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949

ORIGINAL ARTICLE

## Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus

Tatiana V. Klinyshkova<sup>✉1</sup>, Irina B. Samosudova<sup>2</sup>, Mariia S. Buyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Clinical and diagnostic center “Ultramed”, Omsk, Russia;

<sup>3</sup>Gynecological Hospital, Omsk, Russia

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ.  
E-mail: klin\_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184

Самосудова Ирина Болеславовна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог КДЦ «Ультрамед». ORCID: 0000-0002-2853-0471

Буян Мария Сергеевна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог БУЗОО «Гинекологическая больница». E-mail: mam\_agata@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8413-3809

✉Tatiana V. Klinyshkova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University.  
E-mail: klin\_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184

Irina B. Samosudova – Cand. Sci. (Med.), Clinical and diagnostic center “Ultramed”. ORCID: 0000-0002-2853-0471

Mariia S. Buyan – Cand. Sci. (Med.), Gynecological Hospital.  
E-mail: mam\_agata@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8413-3809

## Abstract

**Aim.** To evaluate the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 double staining in the cervical epithelium of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with high-risk human papillomavirus (HPVhr) in comparison with patients without cervical pathology.

**Materials and methods.** The comparative study included the results of examination of 75 patients divided into 4 groups. Patients with CIN1 comprised the 1st main group (n=21), women with CIN2–CIN3 – the 2nd main group (n=26), the comparison group consisted of patients with latent HPV infection (n=15) and the control group (n=13). The average age of women with cervical HPV infection was 26.4±6.13 years. Methods of investigation: liquid cytology, colposcopic, histological examination; methods for determining HPVhr DNA; immunocytochemical examination for determining double staining of p16/Ki-67 markers, statistical analysis.

**Results.** A positive p16/Ki-67 double staining test prevailed among patients with CIN (31.9%) compared to patients without cervical pathology (3.6%) ( $p=0.003$ ) and correlated with the severity of colposcopic signs ( $r_s=+0.397$ ,  $p=0.0004$ ). In the 1st main group of patients with verified CIN1 and in the comparison group of patients with latent infection, isolated cases of a positive test of double staining of p16/Ki-67 markers in the epithelium were recorded without significant differences between the groups (9.5 и 6.6%,  $p>0.05$ ). In the 2nd main group of patients with verified CIN2, CIN3, a positive test of double staining of p16 and Ki-67 was observed in every second case, dominating relative to the 1st group, the comparison group and the control group ( $p=0.003$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.001$  respectively). In the control group, a negative double staining test was established in all cases.

**Conclusion.** Every second patient with CIN2+ associated with HPVhr has a positive test of double staining of the cervical epithelium, with CIN1 it is observed in 9.5% of cases ( $p=0.003$ ). Among patients with CIN1, there were no differences in the expression of p16/Ki-67 in epithelial cells compared to women without cervical pathology. The data of the immunocytochemical study of p16/Ki-67 in the cervical epithelium of HPVhr – positive patients with CIN should be taken into account when choosing a differentiated management strategy.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, CINtec PLUS, p16/Ki-67

**For citation:** Klinyshkova TV, Samosudova IB, Buyan MS. Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. Gynecology. 2021; 23 (4): 341–345. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949

## Актуальность

Последнее десятилетие характеризуется ежегодным увеличением пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) [1]. Распространенность РШМ в масштабах России выросла с 111,6 в 2009 г. до 126,8 на 100 тыс. женского населения в 2019 г. Заболеваемость РШМ на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре раков гениталий в стране [2].

В связи с этим актуальны совершенствование методов диагностики цервикальной папилломавирусной инфекции и своевременное лечение пациенток с предраком, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). При разработке профилактических стратегий, основанных на детекции ВПЧ высокого риска (ВР), проводится углубленное изучение маркеров пролиферации, метилирования при цервикальной ВПЧ-инфекции и их внедрение в клиническую практику [3–6].

Среди прогностических маркеров риска большое внимание уделяется p16ink4a – протеину, участвующему в контроле клеточного цикла, маркеру пролиферации – Ki-67, возможность определения которых осуществляется посредством иммуноморфологического исследования. Показано, что среди ВПЧ-позитивных пациенток риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)3+ значительно выше среди p16-позитивных (4,7%) в сравнении с p16-негативными пациентками (0,8%) [6]. Гиперэкспрессию p16 называют маркером CIN2 и связывают с высоким риском CIN3+ в течение 3 лет у ВПЧ ВР-позитивных женщин, особенно в возрасте 35–60 лет.

Установлено, что диагностическое значение имеет не столько изолированное определение p16ink4a или Ki-67, сколько одновременное их обнаружение (коэкспрессия) в результате иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования в виде двойного окрашивания (dual stain). Признается также, что p16/Ki-67 – надежный инструмент стратификации риска среди ВПЧ-позитивных женщин. Учитывая опыт предыдущих исследований, научный интерес имеет оценка коэкспрессии биомаркеров при ВПЧ-ассоциированных CIN в сравнительном контексте.

**Цель исследования** – оценить результаты ИЦХ-исследования двойного окрашивания p16/Ki-67 в цервикальном эпителии больных с ВПЧ ВР-ассоциированными CIN в сравнении с пациентками без цервикальной патологии.

## Материалы и методы

Сравнительное ретроспективное исследование включало результаты обследования 75 пациенток, сформированы 4 группы в соответствии с критериями включения. Пациентки с CIN составили две основные группы: CIN1 (средний возраст – 24,9±3,77 года) – 1-ю основную группу (n=21), CIN2–CIN3 (средний возраст – 29,1±7,22 года) – 2-ю основную группу (n=26). Пациентки без цервикальной патологии составили две группы: группу сравнения и группу контроля. Группа сравнения включала пациенток с латентной ВПЧ-инфекцией (средний возраст – 25,7±5,63 года; n=15), группа контроля – 13 женщин (средний возраст – 25,9±6,97 года).

Общие критерии включения для всех групп: репродуктивный возраст пациенток, наличие результатов ВПЧ-теста, жидкостной цитологии, ИЦХ-исследования цервикального материала на p16/Ki-67, кольпоскопия. Критерии включения в 1-ю основную группу: наличие позитивного цервикального ВПЧ-теста, аномальная кольпоскопическая картина, гистологическая верификация CIN1. Критерии включения во 2-ю основную группу: наличие позитивного цервикального ВПЧ-теста, гистологическая верификация CIN2, CIN3.

Критерии включения в группу сравнения: наличие позитивного ВПЧ-теста, NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) по данным цитологического исследования, отсутствие аномальной кольпоскопической картины. Критерии включения в группу контроля: наличие негативного ВПЧ-теста, NILM по данным цитологического исследования, нормальная кольпоскопическая картина. Информированное согласие пациенток являлось обязательным условием для участия в исследовании. Критерии исключения: несоответствующий возраст больных, беременность и лактация, РШМ, отказ от участия в исследовании.

Применялись следующие методы: цитологическое исследование (жидкостная цитология – Sure Path); кольпоскопия с подсчетом кольпоскопических индексов R. Reid (1993 г.) и M. Shafi & Nazeer (2006 г.); гистологическое исследование; метод полимеразной цепной реакции для стандартной детекции 14 типов ВПЧ; ИЦХ-исследование для определения двойного окрашивания маркеров p16 и Ki-67 – p16/Ki-67 dual stain cytology test (тест-система CINtec® PLUS Kit, Германия). Цитологические исследования выполнялись врачом О.Н. Мироновой БУЗОО «Клинический диагностический центр» (глав. врач – Н.И. Орлова). Забор материала для

**Таблица 1. Количественная характеристика балльной кольпоскопической оценки шейки матки у больных с CIN****Table 1. Quantitative characteristics of the scoring colposcopic assessment of the cervix in patients with CIN**

Баллы	1-я основная группа (n=21)	2-я основная группа (n=26)	Баллы	1-я основная группа (n=21)	2-я основная группа (n=26)
<b>Кольпоскопический индекс R. Reid</b>			<b>Клинико-кольпоскопический индекс</b>		
0–2	18	1	0–1	12	0
3	3	1	2–3	7	2
4	0	9	4–5	2	10
5–8	0	15	6–7	0	8
			8–10	0	6

ИЦХ-исследования выполнялся после получения результатов ВПЧ-теста и цитологии (до кольпоскопии и биопсии). Гистологическое исследование цервикобиоптатов проводилось в основных группах, цитологическое – в группах сравнения. Результаты ИЦХ-исследования по выявлению позитивного теста сопоставлялись в последующем с данными гистологического исследования в основных группах.

Статистический анализ данных проводился с применением пакетов Statistica 6, EpiInfo (версия 3.3), возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась по критерию Шапиро-Уилка. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Данные в тексте представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $SD$  – стандартное отклонение средней. Применяли корреляционный анализ, направление и силу связи определяли с помощью коэффициента Пирсона. Для сравнения качественных показателей в группах использовались точный критерий Фишера, метод углового преобразования Фишера.

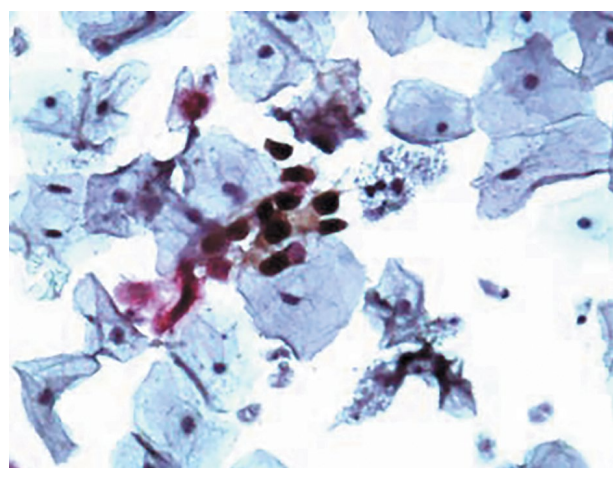
### Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин с цервикальной ВПЧ-инфекцией составил  $26,4 \pm 6,13$  года, неинфицированных –  $25,9 \pm 6,97$  года. При тестировании на ВПЧ ВР доминировали ВПЧ-16 и 31, по количеству типов папилломавирусная инфекция протекала в варианте моноинфекции (71,0%) или коинфекции (29,0%). Количественная характеристика встречаемости аномальных кольпоскопических картин представлена в соответствии с балльной шкалой R. Reid и M. Shafi & Nazeer на основании совокупности признаков (табл. 1). С увеличением балла повышается вероятность тяжелого поражения эпителия шейки матки. Выявление аномальных кольпоскопических картин у пациенток основных групп служило основанием для выполнения биопсии и гистологической верификации CIN.

Дана оценка частоте позитивного результата двойного окрашивания p16/Ki-67 в эпителии образцов от 75 пациенток: с CIN1, CIN2,3, с латентной формой ВПЧ-инфекции и группы контроля. Позитивный тест двойного окрашивания с помощью ИЦХ-исследования эпителия отражал наличие коэкспрессии p16/Ki-67 (рис. 1). На примере позитивного теста показано двойное окрашивание маркеров в цервикальном эпителии пациентки 2-й основной группы с HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) на фоне ВПЧ-16.

В группе контроля у пациенток без цервикальной патологии негативным ВПЧ-тестом и NILM по данным цитологического исследования установлено отсутствие двойного окрашивания маркеров во всех случаях (табл. 2).

Позитивный тест двойного окрашивания p16/Ki-67 был выявлен у 16 обследованных женщин. Среди пациенток с CIN (основные группы) он наблюдался в 31,9% случаев,

**Рис. 1. Коэкспрессия p16/Ki-67. CINtec PLUS positive. Sure Path, HSIL,  $\times 200$ . ВПЧ-16.****Fig. 1. Co-expression of p16 / Ki-67. CINtec PLUS positive. Sure Path, HSIL,  $\times 200$ . HPV-16.**

что значительно превышало частоту показателя среди пациенток без цервикальной патологии (группа сравнения и контроля, 3,6%);  $p=0,003$ . В 1-й основной группе и группе сравнения случаи двойного окрашивания маркеров установлены в 9,5 и 6,7% наблюдений соответственно. Во 2-й основной группе позитивный тест был зафиксирован у каждой второй женщины со значительным доминированием относительно 1-й основной группы и группы сравнения.

Сравнительный анализ позволил установить отсутствие различий позитивного теста коэкспрессии p16/Ki-67 в 1-й основной группе относительно группы сравнения и неинфицированных женщин без цервикальной патологии ( $p>0,05$ ). Вторая основная группа характеризовалась статистически значимым преобладанием частоты позитивного теста в сравнении с контролем, латентной инфекцией и 1-й основной группой ( $p=0,001$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,003$  соответственно). Учитывая наличие экспрессии маркеров при латентной инфекции (1 случай) можно предположить угрозу риска развития CIN при отсутствии на момент исследования клинических и цитологических проявлений поражения. На наш взгляд, дальнейшие исследования необходимы с участием данной когорты инфицированных.

Для выяснения взаимосвязи коэкспрессии маркеров с клинической картиной использовали данные кольпоскопии. С целью унификации полученных кольпоскопических данных при проведении корреляционного анализа применяли кольпоскопические индексы. Так, между позитивным тестом p16/Ki-67 и клинико-кольпоскопическим индексом

**Таблица 2. Количественная оценка выявления коэкспрессии p16/Ki-67 в эпителии пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN в сравнении с пациентками без цервикальной патологии****Table 2. Quantitative assessment of the detection of p16 / Ki-67 co-expression in the epithelium of patients with human papillomavirus (HPV)-associated CIN in comparison with patients without cervical pathology**

Показатели	1-я основная группа, n=21 (1)	2-я основная группа, n=26 (2)	Группа сравнения, n=15 (3)	Группа контроля, n=13 (4)	Уровень статистически значимых различий				
					$\varphi_{1,2}=0,186$ $p_{1,2}=0,003$	$\varphi_{1,3}=0,002$ $p_{1,3}=0,63$	$\varphi_{1,4}=0,038$ $p_{1,4}=0,37$	$\varphi_{2,3}=0,193$ $p_{2,3}=0,005$	$\varphi_{2,4}=0,250$ $p_{2,4}=0,001$
Экспрессия p16/Ki-67	2	13	1	0					

Примечание:  $p_{1,2}$  – сравнение между 1 и 2-й группой,  $p_{1,3}$  – сравнение между 1-й группой и группой сравнения,  $p_{1,4}$  – сравнение между 1-й группой и группой контроля,  $p_{2,3}$  – сравнение между 2-й группой и группой сравнения,  $p_{3,4}$  – сравнение между 2-й группой и группой контроля.

M. Shafi & Nazeer установлена прямая средней силы корреляционная связь в группе больных с ВПЧ-ассоциированными CIN ( $rs=+0,397$ ,  $p=0,0004$ ). Корреляционный анализ между позитивным тестом p16/Ki-67 и кольпоскопическим индексом R. Reid также подтвердил прямую взаимосвязь выраженности аномальных кольпоскопических признаков с коэкспрессией в эпителии шейки матки ( $rs=+0,362$ ,  $p=0,001$ ).

Известно, что ВПЧ-тест отражает факт наличия вируса, а цитологическое изучение позволяет установить состояние эпителиальных клеток на момент исследования, в то время как оценка p16/Ki-67 детализирует уровень пролиферативной активности эпителия шейки матки, а значит, имеет прогностическое значение на начальном уровне эпителиальных изменений, ассоциированных с ВПЧ ВР. Белок p16 осуществляет контроль клеточного цикла, относится к ингибиторам циклинзависимых киназ, которые тормозят пролиферацию. Ki-67 является белком клеточной пролиферации и экспрессируется в течение всех активных фаз клеточного цикла. При персистирующем течении инфекции, вызванной ВПЧ ВР, уровень экспрессии p16 возрастает, способствуя усилению пролиферации цервикального эпителия.

Уровень биомаркеров можно оценивать не только в эпителиальных клетках при проведении иммуноцитохимии (коричневое цитоплазматическое и/или ядерное окрашивание указывает на наличие p16, красное окрашивание ядра – на присутствие Ki-67), но и посредством иммуногистохимии. Если ИЦХ-исследование позволяет установить факт экспрессии изучаемого маркера, то по данным иммуногистохимии можно детализировать выраженность признаков окрашивания. По данным иммуногистохимического исследования экспрессии p16 в биоптатах пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN2–CIN3 были выявлены более выраженная интенсивность реакции, протяженность окраски, более высокая частота обнаружения ядерной метки, 3-кратное повышение величины иммуногистохимического индекса в сравнении с CIN1 [5]. Одновременное определение p16 и Ki-67 имеет очевидные преимущества как с позиции более высокой информативности двух маркеров, так и неинвазивности забора материала, меньшей трудоемкости при выполнении ИЦХ-исследования, более быстрого получения результата.

Клиническая интерпретация теста двойного окрашивания имеет следующее значение. Оценка уровня пролиферативного потенциала эпителия шейки матки на основании одновременного изучения экспрессии двух маркеров p16/Ki-67 позволяет прогнозировать течение папилломавирусной инфекции. Даже при CIN1, по результатам данного исследования, могут встречаться случаи более активного течения заболевания в каждом десятом случае. Соответственно, и тактика ведения таких пациенток должна быть

скорректирована, поскольку выжидательная тактика на протяжении 24 мес представляет риск трансформации CIN1 в CIN2 еще до отведенного срока обследования в соответствии с алгоритмом.

Возможность консервативного подхода при CIN2 остается дискуссионной. Предпочтительной лечебной тактикой при CIN2 является петлевая эксцизия 3Т (LEEP/LLETZ), в то же время описаны результаты регрессии CIN2: 44,1% поражений регрессировали без лечения в течение 12 мес наблюдения [7, 8]. Вероятность спонтанной регрессии зависит от возраста. У женщин до 25 лет она наблюдается чаще – до 62% случаев за 8 мес [9]. В действующих клинических рекомендациях 2020 г. и Национальном руководстве «Гинекология» отмечено, что хирургическое лечение показано при CIN2 p16-позитивных. Динамическое наблюдение допустимо у женщин до 25 лет с диагнозом CIN2 в биоптате при p16-негативном результате иммуногистохимии с использованием цитологии, ВПЧ-теста и кольпоскопии 1 раз в 6 мес в течение 2 лет. В случае отсутствия регресса – активная тактика (эксцизия шейки матки).

Метод оценки двойного окрашивания p16/Ki67 может применяться не только у пациенток с CIN с целью выбора тактики ведения (при CIN1), но и в рамках цервикального скрининга. Цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для отбора/дообследования (triage) ВПЧ-позитивных пациенток при первичном ВПЧ-скрининге, поскольку он повышает чувствительность цитологии. Популярность данного подхода за рубежом иллюстрирует ряд исследований [10–14]. По мнению C. Azeán-Suns и соавт., двойное окрашивание для p16/Ki-67 является более специфичным тестом, чем цитология для сортировки ВПЧ-позитивных женщин [10]. Так, имея сходную чувствительность (99,0% против 98,0%), специфичность цитологии значительно уступала двойному тесту (6,9% против 39,1%). Тест на p16/Ki67 обнаруживал 2-кратное преимущество в подтверждении CIN и рака в сравнении с цитологией по результатам исследования ВПЧ-позитивных пациенток, что позволяет снизить затраты на кольпоскопию [10]. В крупномасштабном исследовании ATHENA (n=7727) показано, что для выявления CIN3+ чувствительность метода p16/Ki-67 была значительно выше Pap-цитологии (74,9% против 51,9%) [11]. Появились также доказательства преимущества оценки p16/Ki-67 для детекции CIN2+/CIN3+ в сравнении с ВПЧ ВР-тестом среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков, таких как ASCUS или LSIL [15].

Немаловажно, что получены результаты долгосрочной стратификации риска цервикального предрака при использовании данного метода в сравнении с цитологией. ВПЧ-позитивные женщины с p16/Ki-67-отрицательными результатами имели значительно более низкие 5-летние риски CIN2+ в сравнении с ВПЧ-позитивными женщинами с



нормальной цитологией [15, 16]. Все сказанное свидетельствует о рациональности более активного внедрения данного метода в клиническую практику.

### Заключение

Среди пациенток с CIN преобладает позитивный тест двойного окрашивания p16/Ki-67 (31,9%) в сравнении с пациентками без цервикальной патологии (3,6%);  $p=0,003$ . Степень тяжести CIN влияет на частоту экспрессии маркеров по данным ИЦХ-исследования. Установлена прямая связь коэкспрессии p16/Ki-67 с аномальными кольпоскопическими картинками ( $p=0,001$ ). Позитивный результат подтвержден у каждой второй пациентки с CIN2+, ассоциированной с ВПЧ ВР, в сравнении с CIN1 (9,5%);  $p=0,003$ , что повышает риск прогрессирования предрака и требует активной тактики ведения с применением противовирусного лечения.

Среди пациенток с CIN1 установлено отсутствие различий коэкспрессии p16/Ki-67 в эпителиальных клетках в сравнении с женщинами без цервикальной патологии, что допускает возможность консервативного подхода в условиях противовирусного лечения. В то же время наличие позитивного теста двойного окрашивания диктует целесообразность активной тактики ведения, учитывая риск прогрессирования CIN1.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMTs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:102-8 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Buyan MS. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2018;3:102-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.3.102-108
3. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735-45. DOI:10.1002/ijc.31261
4. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология*. 2019;21(3):6-8 [Prilepenskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology*. 2019;21(3):6-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.3.190595
5. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Мозговой С.И., Притыкина Т.В. Особенности экспрессии p16ink4a и метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(2):45-9 [Klinyshkova TV, Karatiuk TI, Mozgovoi SI, Pritykina TV. Osobennosti ekspressii p16ink4a i metabolitov estradiola pri VPCh-assotsirovannykh ploskokletochnykh porazheniiakh sheiki matki. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.* 2011;10(2):45-9 (in Russian)].
6. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):168-76. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70529-6
7. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки. М., 2017 [Korolenkova LI. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer. Moscow, 2017 (in Russian)].
8. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Brenna SMF. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res*. 2010;30(6):2319-23.
9. McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):478.e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2011.06.069
10. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch*. 2018;473(5):599-606. DOI:10.1007/s00428-018-2432-z
11. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage of HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a substudy nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):51-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.10.031
12. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):881-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.0306
13. Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, et al. Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(1):35-45. DOI:10.1093/ajcp/aqv019
14. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(3):212-20. DOI:10.1002/cncy.21800
15. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(3):169-80. DOI:10.1002/cncy.22103
16. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):181-6. DOI:10.1001/jamaoncol

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU