

## Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход к диагностике

Т. В. Клинышкова, ORCID: 0000-0002-0544-8184, klin\_tatyana@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

**Резюме.** По данным Всемирной организации здравоохранения, рак шейки матки является четвертым по распространенности видом злокачественных новообразований среди женщин в мире: в 2020 г. число новых случаев заболевания достигло 604 000. Среди женщин репродуктивного возраста рак шейки матки является вторым по распространенности видом злокачественных новообразований и второй причиной смерти от них в мире. В России заболеваемость раком шейки матки на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре злокачественных новообразований гениталий в стране. Проблема роста заболеваемости раком шейки матки требует совершенствования цервикального скрининга. Последнее десятилетие характеризуется появлением новых высокоинформативных методов диагностики предрака и активным внедрением современных подходов в практику во многих странах. В Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения цервикальному скринингу придается первостепенное значение. Современный цервикальный скрининг включает переход на первичный скрининг на вирус папилломы человека либо ко-тест с последующей тактикой (triage) в случае выявления высокого риска инфицирования данным вирусом. Представлен обзор и анализ современных данных по этой проблеме за последнее десятилетие. Обсуждаются вопросы доказательств информативности традиционного цитологического скрининга, жидкостной цитологии, скрининга на вирус папилломы человека, ко-теста, triage-стратегий позитивных на вирус папилломы человека женщин, интервала скрининга на вирус папилломы человека. Иммуноцитохимический метод двойного окрашивания p16/Ki67 предлагается для triage позитивных на вирус папилломы человека женщин как более информативный, чем цитологический для детекции CIN2<sup>+</sup>/CIN3<sup>+</sup>, проведена оценка стратификации риска предрака при использовании данного метода. Наряду с расширением масштабов вакцинации против вируса папилломы человека повышение уровня цервикального скрининга и охвата женского населения, участвующего в скрининге, позволит добиться снижения заболеваемости и смертности, связанных с раком шейки матки.

**Ключевые слова:** цервикальный скрининг, тест на вирус папилломы человека, ко-тест, triage, p16/Ki67.

**Для цитирования:** Клинышкова Т. В. Вторичная профилактика цервикального рака: современный подход к диагностике // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 26-31. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.004

## Secondary prevention of cervical cancer: a modern approach to diagnosis

Tatyana V. Klynyshkova, ORCID: 0000-0002-0544-8184, klin\_tatyana@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

**Abstract.** According to WHO, cervical cancer is the fourth most common type of cancer among women in the world, in 2020 the number of new cases of the disease reached 604,000. Among women of reproductive age, cervical cancer is the second most common type of cancer and the second cause of cancer death in the world. In the Russian Federation, the incidence of cervical cancer in recent years has been in the second position after uterine body cancer in the structure of genital cancers in the country. The problem of increasing incidence of cervical cancer requires the improvement of cervical screening. The last decade is characterized by the emergence of new highly informative methods for diagnosing precancer and the active introduction of modern approaches into practice in many countries. In the WHO Global Strategy to Accelerate the Elimination of cervical cancer as a public health problem, cervical screening is given priority. Modern cervical screening includes switching to primary human papillomavirus (HPV) screening or a cotesting followed by a triage in case of human papillomavirus detection. An overview and analysis of current data on this problem over the past decade is presented. The issues of evidence of the informativeness of traditional cytological screening, liquid cytology, HPV screening, cotesting, triage strategies of HPV-positive women, human papillomavirus screening interval are discussed. The immunocytochemical method of double staining p16/Ki67 is proposed for triage HPV-positive women, as more informative than cytological for the detection of CIN2<sup>+</sup>/CIN3<sup>+</sup>, an assessment of the risk stratification of precancerous

using this method was carried out. Along with the expansion of human papillomavirus vaccination, increasing the level of cervical screening and coverage of the female population will help to reduce the morbidity and mortality associated with cervical cancer.

**Keywords:** cervical cancer screening, human papillomavirus testing, co-testing, triage, p16/Ki67 dual-staining.

**For citation:** Klinskykhova T. V. Secondary prevention of cervical cancer: a modern approach to diagnosis // *Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 26-31. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.004*

По данным IARC (от англ. International Agency for Research on Cancer — Международное агентство по изучению рака) в 2020 г. было зарегистрировано 19,3 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и 9,9 млн смертей от них в 185 странах мира. Рак шейки матки (РШМ) — четвертая по распространенности разновидность ЗНО среди женщин во всем мире после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. В 2020 г. было зарегистрировано 604 000 новых случаев РШМ и 342 000 случаев смерти от этого заболевания [1]. Среди женщин репродуктивного возраста РШМ является второй по распространенности разновидностью ЗНО и второй причиной смерти от рака в мире [2].

Всемирная ассамблея здравоохранения в 2020 г. приняла Глобальную стратегию по ускорению ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения. Ликвидация РШМ была определена как достижение порогового значения, составляющего менее 4 случаев заболевания на 100 000 женщин в год. В целях достижения этого порогового значения к концу XXI века Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) были намечены целевые показатели «90-70-90», которые должны быть обеспечены к 2030 г. и стабильно поддерживаться впоследствии. Показатели «90-70-90» означают следующее: 90% девочек к 15 годам должны быть вакцинированы против вируса папилломы человека (ВПЧ; первичная профилактика), 70% женщин должны пройти скрининг на ВПЧ на основе высокоэффективного теста (вторичная профилактика) и 90% женщин с предраком и инвазивным РШМ — получить соответствующее лечение (третичная профилактика). По мнению экспертов ВОЗ, реализация этой глобальной стратегии обеспечит снижение среднего уровня заболеваемости РШМ на 42% к 2045 г. и на 97% — к 2120 г., что предотвратит более 74 млн новых случаев и более 62 млн смертей от РШМ.

Показатель заболеваемости РШМ в мире составляет 13,1 на 100 000 женщин и варьирует в разных странах в диапазоне от 2 до 75 на 100 000 женщин [2]. В РФ заболеваемость РШМ на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре рака гениталий в стране, в 2020 г. она составила 19,8 на 100 000 женщин, прирост заболеваемости за 10 лет составил 13,6% [3, 4].

Вторичная профилактика РШМ — многоступенчатый процесс, который объединяет цервикальный скрининг и постскрининговый менеджмент, включающий кольпоскопию, биопсию, гистологическую верификацию и лечение предрака шейки матки. Проведение скрининга и лечения реализуется с помощью программ организованного и неорганизованного, или оппортунистического, скрининга. Цервикальный скрининг включает ВПЧ-тестирование, цитологическое исследование или их одновременное сочетание (ко-тестирование), реже — VIA-тест

(визуальный метод с использованием раствора уксусной кислоты, 3%).

Папилломавирусная инфекция имеет широкое распространение, в подавляющем большинстве случаев элиминация ВПЧ происходит в течение нескольких месяцев после инфицирования (медиана для различных типов ВПЧ — в пределах 1 года). Прогрессия в предрак (цервикальную интраэпителиальную неоплазию, CIN) зависит от типа ВПЧ, которые подразделяют на ВПЧ низкого и высокого риска (ВПЧ ВР), а также от длительности персистенции ВПЧ ВР. Генотипирование ВПЧ (ДНК или мРНК) в цервикальных образцах позволяет установить наличие ВПЧ ВР. Доказано, что отдельные онкогенные генотипы ВПЧ обладают различным канцерогенным потенциалом, при этом ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 52-го и 58-го типов имеют самые высокие абсолютные риски CIN2<sup>+</sup> или CIN3<sup>+</sup> [5-8], поэтому генотипирование ДНК или мРНК ВПЧ ВР имеет основное значение для профилактики РШМ.

#### ВПЧ-скрининг

В 2014 г. G. Ronco и др. был представлен анализ 4 европейских рандомизированных клинических исследований (РКИ; 176 464 женщины 20-64 лет) по эффективности ВПЧ-скрининга для профилактики инвазивного РШМ [8]. Было установлено, что скрининг на ВПЧ обеспечивает на 60-70% большую защиту от инвазивного РШМ в сравнении с цитологическим исследованием шейки матки. Учитывая значимость ВПЧ в канцерогенезе и высокую эффективность ВПЧ-скрининга, с 2016 г. в ряде стран произошел переход на организованный первичный ВПЧ-скрининг либо ко-тестирование (ВПЧ + цитология) [7]. По результатам систематического обзора 2020 г. генотипирование ВПЧ подтверждает высокую клиническую значимость ВПЧ-скрининга для определения степени риска CIN3<sup>+</sup> [9].

В стадии активного изучения находятся вопросы идентификации ВПЧ в образцах, полученных посредством самозабора, в сравнении с клинически собранными образцами [10-13]. Самостоятельно полученные пробы для тестирования ВПЧ позволяют расширить охват обследования без участия медработника. ВПЧ ВР-тесты, основанные на сигнальной амплификации и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в вагинальных образцах самозабора (self sample) демонстрируют различную чувствительность и специфичность для CIN2<sup>+</sup> в сравнении с клиническими образцами. Чувствительность была соизмерима при использовании методов, основанных на ПЦР, как в клинических пробах, так и в образцах самозабора; специфичность для исключения CIN2<sup>+</sup> имела незначительные различия в пользу клинических образцов. Последний систематический обзор и метаанализ (2022 г.) посвящен оценке

точности тестов на ВПЧ нового поколения, основанных на ПЦР (GP5+/6+, SPF10, non GP5+/6+ PCR), в моче в сравнении с клинически собранными образцами для выявления CIN2<sup>+</sup>. По мнению Н. W. Cho и др., мочевого тест на ВПЧ может стать достойным альтернативным инструментом скрининга для выявления CIN [12].

### *Цитологический метод*

Цитологический метод исследования длительное время оставался единственным вариантом цервикального скрининга. Недостаточная эффективность оппортунистического цитологического скрининга в государственной системе здравоохранения негативно влияла на показатели заболеваемости и запущенности РШМ в РФ [3, 14]. Анализ заболеваемости РШМ в РФ за 15-летний период (2002-2016 гг.) показал тенденцию к приросту заболеваемости (Тпр. +1,72%). Омоложение РШМ подтверждалось темпами прироста заболеваемости у женщин 20-24 лет в Омской области и РФ (Тпр. +3,33% и +2,77% соответственно). Среди заболевших РШМ больше всего женщин в возрасте 50-54 лет в Омской области (13,0%) и РФ (12,8%) в структуре случаев цервикального рака. В соответствии с последними статистическими данными, средний возраст женщин с впервые установленным диагнозом РШМ составляет 52,5 лет в РФ и является минимальным относительно других локализаций рака гениталий и молочных желез, учитывая, что РШМ относится к видимым локализациям рака.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2020 г.) подходы к цервикальному скринингу в стране изменились. В качестве цервикального скрининга используются два вида тестирования: цитологическое исследование микропрепарата шейки матки всем женщинам в возрасте от 21 до 65 лет с интервалом в 3 года и молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на всю группу ВПЧ ВР (не менее 12 типов) с 30 лет [15].

### *Традиционная цитология*

Проведен сравнительный анализ эффективности традиционной цитологии (Pap-тест) среди пациенток с заключением «норма», или NILM (негативный результат в отношении интраэпителиального поражения и рака). Крупномасштабное сравнительное исследование J. Gage и др. (1 011 092 женщины от 30 до 64 лет) по оценке риска CIN3<sup>+</sup> проводилось среди пациенток с отрицательным результатом на ВПЧ и отрицательным Pap-тестом. Установлено, что 3-летний риск CIN3<sup>+</sup> у ВПЧ-негативных женщин был статистически значимо ниже, чем 3-летний риск у пациенток с Pap-негативным результатом [16].

Эффективность традиционной цитологии продолжает обсуждаться, включая вопросы цитогистологического соответствия [17-20]. В 2017 г. были опубликованы рекомендации Американского общества цитопатологов (ASC) по цервикальной цитогистологической корреляции. По данным А. Gupta и др. (2020 г.), анализ соответствия цитологических заключений гистологическим результатам на основании рекомендаций ASC (341 биопсия шейки матки с соответствующим анализом мазка по Папаниколау) позволил установить совпадение данных в 73% случаях. В остальных случаях имели место расхождения данных цитологии с гистологическим результатом, как значительные (6,4%), так и незначительные (20,5%) [18].

### *Жидкостная цитология*

Традиционная (Pap-тест) и жидкостная разновидности цитологического метода имеют различный баланс преимуществ и недостатков. Более информативная жидкостная цитология (Liquid-based cytology, LBC) имеет расширенные возможности по объему обследования. Она позволяет идентифицировать не только клеточный состав экзо- и эндоцервикса по системе Бетесда (NILM, ASCUS, LSIL, HSIL, AGC), но и проводить ВПЧ-тест, а также оценку экспрессии p16/Ki67. В сравнении с традиционным цитологическим исследованием, метод LBC показал более высокую чувствительность для выявления CIN2<sup>+</sup> и CIN3<sup>+</sup>, аналогичную специфичность и положительную прогностическую ценность, а также меньшую долю неудовлетворительных мазков [21, 22]. Кроме того, по данным РКИ была доказана корреляция между исходными данными LBC и снижением частоты CIN2, CIN3 и инвазивных видов рака в последующих раундах скрининга [20]. Поэтому на основании полученных результатов рабочая группа IARC пришла к выводу, что скрининг с помощью LBC снижает заболеваемость и смертность, связанную с РШМ (группа А).

В крупномасштабном исследовании М. Trzeszcz и соавт. были продемонстрированы результаты комплексного скрининга, который включал LBC, ВПЧ-тест на 14 типов ВПЧ ВР, тест двойного окрашивания на p16/Ki67 в рамках оппортунистического цервикального скрининга [19]. Данные LBC коррелировали с результатами ВПЧ-теста. Так, если при NILM положительный ВПЧ-тест отмечался у 8,4%, то при ASC-US — у 48,9%, LSIL — у 77,2%, при ASC-H — у 84,6%, HSIL — у 90,7% обследованных женщин; при AGC — в 26,7% случаях. Значимость ВПЧ-теста относительно цитологии в этом исследовании иллюстрируют следующие данные. ВПЧ ВР-положительным пациенткам выполнялась кольпоскопия и биопсия. Среди ВПЧ ВР-положительных женщин с NILM гистологические данные позволили установить HSIL (CIN2<sup>+</sup>) в 28,3% случаев.

### *VIA-тест*

VIA-тест (англ. Visual Inspection with Acetic Acid — визуальный метод оценки состояния шейки матки с использованием раствора уксусной кислоты, 3%) благодаря своей низкой стоимости был внедрен в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и странах с ограниченным доступом к медицинской помощи. Несколько проведенных в Индии РКИ по оценке эффективности VIA-теста в сравнении с отсутствием скрининга установили снижение заболеваемости и смертности, связанных с РШМ, в том числе после нескольких раундов скрининга. В Южной Африке также было зафиксировано уменьшение случаев CIN2<sup>+</sup> при использовании VIA-теста в сравнении с контролем. Рабочая группа IARC, признавая субъективный характер теста, отметила, что эта оценка применима к скринингу, проводимому с использованием системы обеспечения качества, выполняемому хорошо подготовленными медицинскими работниками и при последующем наблюдении и лечении. Однако доказательства того, что VIA снижает заболеваемость РШМ, являются слабыми. Признают, что в учреждениях, которые внедряли скрининг на основе VIA-теста, переход к тестированию на ВПЧ ускорит снижение РШМ.

### Ко-тест

Метод LBC в комбинации с ВПЧ-тестом демонстрирует высокую эффективность в скрининговых программах разных стран [7, 19, 24]. Сравнительная эффективность ВПЧ-тестирования и ко-тестирования ДНК папилломавируса оценивалась в многочисленных исследованиях, включая метаанализ. Было показано, что кумулятивные риски CIN2<sup>+</sup> и CIN3<sup>+</sup> в течение длительного периода наблюдения минимально различались между женщинами с отрицательными результатами ко-теста и женщинами с отрицательными результатами ВПЧ-тестирования [16]. В 2021 г. в Германии выполнено крупномасштабное популяционное исследование для сравнения двух стратегий цервикального скрининга — ко-теста и ВПЧ-теста с последующей кольпоскопией при позитивном скрининге. Ко-тест проводился с использованием ВПЧ-генотипирования (Hybrid Capture2, GP5+/6+ PCR-EIA), традиционного Pap-теста и LBC (ThinPrep). По мнению авторов, ко-тест не имел преимуществ перед ВПЧ-тестом [24].

### Triage

Большое внимание уделяется вопросам дальнейшего ведения или сортировки ВПЧ-позитивных женщин (triage). Рабочая группа IARC признает, что triage помогает максимизировать преимущества цервикального скрининга и оказать существенное влияние на эффективность программы скрининга. Существует несколько стратегий сортировки, они включают использование генотипирования на ВПЧ 16-го и 18-го типов, цитологическое исследование, двойное окрашивание p16/Ki67, кольпоскопию, VIA и их комбинации. Triage-стратегии ВПЧ-позитивных женщин четко регламентированы в каждой стране [10, 15, 23], различия касаются возраста начала ВПЧ-скрининга, интервала исследования и метода обследования (цитология, или p16/Ki67, или кольпоскопия при ВПЧ 16-го и 18-го типов и т. д.). Известно, что в среднем в 80-90% случаев происходит спонтанная элиминация ВПЧ, в остальных случаях есть риск развития персистирующей формы ВПЧ-инфекции. Данная система ведения ВПЧ-позитивных женщин в динамике направлена на выявление персистенции ВПЧ ВР — необходимого условия развития неоплазии (CIN). Важно, что при типоспецифической персистенции ВПЧ ВР риск CIN3<sup>+</sup> в 6 раз выше относительно новой ВПЧ-инфекции и в 30 раз выше, чем у женщин без ВПЧ-инфекции, за 10-летний период [25].

Данные крупномасштабных РКИ подтверждают необходимость начала скрининга на ВПЧ с возраста 30 лет и увеличения интервалов скрининга до 5 лет [8]. Международный подход к triage следующий. В тех странах, где в качестве скрининга применяется ВПЧ-тест и результат теста положительный, последующее ведение предусматривает проведение цитологического исследования шейки матки у этих пациенток (first triage). При выявлении ASCUS+ женщина направляется на кольпоскопию, при результате NILM — повторное обследование на ВПЧ ВР через 12 мес (second triage). Если ВПЧ-тест через 12 мес положительный, рекомендуется кольпоскопия, если тест отрицательный, то в последующем — рутинный скрининг. В некоторых странах при обнаружении ВПЧ 16-го, 18-го типов пациентка сразу направляется на кольпоскопию (США, Австралия),

при выявлении других типов ВПЧ ВР показана жидкостная цитология, при выявлении ASCUS+ — кольпоскопия. Если первичный скрининг проводится в варианте ко-теста (Германия, США), то повторный ко-тест (second triage) рекомендуется через 6-12 мес, при позитивном результате (любом из двух) — кольпоскопия, при негативном ко-тесте рекомендован рутинный скрининг с интервалом обследования от 3 до 7 лет в зависимости от возраста женщины [10]. При любых формах первичного скрининга и получении аномальных результатов цитологии (ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC) пациентка направляется на кольпоскопию. Данный метод позволяет визуализировать шейку матки, определить наличие аномальных кольпоскопических признаков и выполнить биопсию.

На основании данных британского долгосрочного РКИ ARTISTIC (англ. A Randomised Trial In Screening To Improve Cytology — рандомизированное исследование результатов скрининга для улучшения цитологии) в 2019 г. было выдвинуто предложение о продлении интервала скрининга до 10 лет для женщин с отрицательным ВПЧ-тестом. Авторы обнаружили аналогичный уровень защиты через 10 лет после отрицательного ВПЧ-теста и через 3 года после отрицательного цитологического анализа (10-летний кумулятивный риск CIN3<sup>+</sup>). Эти данные подтверждают возможность более длительного интервала скрининга после отрицательного теста на ВПЧ, чем после отрицательного цитологического теста [25].

В РФ рекомендуется молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на всю группу ВПЧ ВР (не менее 12 типов) всем женщинам в возрасте от 30 до 65 лет каждые 5 лет (у ВПЧ-негативных женщин) и ежегодное — у ВПЧ-позитивных [15]. Обследование в объеме ко-теста (ВПЧ-тест + цитология) регламентировано с 30-летнего возраста в рамках скрининга, все инфицированные ВПЧ 16-го и/или 18-го типов, независимо от результатов цитологии, а также имеющие аномальную цитологию (ASCUS на фоне ВПЧ ВР, ASC-H, LSIL, HSIL) должны быть направлены на кольпоскопию. При верификации CIN2<sup>+</sup> рекомендована активная тактика ведения, после выздоровления пациентки скрининг должен быть продолжен до возраста 65 лет (при условии предыдущего адекватного скрининга в течение 10 лет и отсутствии CIN2 в течение 20 лет).

### p16/Ki67

Иммуноцитохимический метод двойного окрашивания специфических биомаркеров канцерогенеза p16/Ki67 в цервикальном эпителии применяется при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки. При персистирующем течении инфекции, вызванной ВПЧ ВР, уровень экспрессии p16INK4a (p16) возрастает, способствуя усилению пролиферации цервикального эпителия (экспрессия Ki67). Данный метод рекомендуется использовать у пациенток с CIN с целью выбора тактики ведения и для triage ВПЧ-позитивных пациенток при первичном ВПЧ-скрининге [19, 26-30]. В исследовании ATHENA (n = 7727) было показано, что для выявления CIN3<sup>+</sup> чувствительность метода p16/Ki67 была значительно выше Pap-цитологии (74,9% против 51,9%) [27]. Появились также доказательства преимущества оценки p16/Ki67

для детекции CIN2<sup>+</sup>/CIN3<sup>+</sup> в сравнении с ВПЧ ВР-тестом среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков, таких как ASCUS или LSIL [31].

В рамках оппортунистического скрининга установлено, что положительный тест на p16/Ki67 среди женщин с аномальной цитологией коррелировал с тяжестью поражения. Так, при ASCUS позитивный тест обнаружен в 30,0%, LSIL — в 35,2%, ASC-H — в 87,1%, HSIL — в 91,2% случаев [19]. Немаловажно, что получены результаты долгосрочной стратификации риска цервикального предрака при использовании данного метода в сравнении с цитологией. ВПЧ-позитивные женщины с p16/Ki67-отрицательными результатами имели значительно более низкие пятилетние риски CIN2<sup>+</sup> в сравнении с ВПЧ-позитивными женщинами с нормальной цитологией [31, 32].

## Заключение

Проблема роста заболеваемости РШМ требует совершенствования цервикального скрининга. Последнее десятилетие характеризуется появлением новых высокоинформативных методов диагностики предрака и активным внедрением современных подходов в практику во многих странах. На смену цитологического вида скрининга пришли рекомендации обязательного проведения ВПЧ-тестирования, ко-тестирования в модификации сочетания ВПЧ-теста с жидкостной/традиционной цитологией, определены интервалы ретестирования в зависимости от наличия ВПЧ ВР, совершенствуются triage-стратегии обследования ВПЧ-позитивных пациенток, включая тест двойного окрашивания p16/Ki67, определена последовательность действий акушера-гинеколога. Эффективность профилактических мероприятий может быть повышена в условиях организованной модели скрининга.

Даже при использовании мероприятий, эффективность которых доказана, для успешной профилактики РШМ требуется взаимодействие со всеми звеньями системы здравоохранения, которые могут обеспечить адекватное наблюдение, включая сортировку, когда это необходимо, и соответствующее лечение женщин с положительными результатами скрининга. Наряду с расширением масштабов вакцинации против ВПЧ, повышение уровня цервикального скрининга и охвата женского населения, участвующего в нем, позволит добиться снижения заболеваемости и смертности, связанных с РШМ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249.
2. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // *Lancet Glob Health.* 2020; 8 (2): e191-e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6).

4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.  
[Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.)]
5. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Фролова Н. Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиции профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия // *Акушерство и гинекология.* 2020; 1: 135-140.  
[Klinyshkova T. V., Turchaninov D. V., Frolova N. B. Clinical and epidemiological aspects of uterine body cancer from the perspective of prevention of recurrence of endometrial hyperplasia // *Obstetrics and gynecology.* 2020; 1: 135-140. (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.135-140>.
6. Guan P., Howell-Jones R., Li N., et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer // *Int J Cancer.* 2012; 131: 2349-2359 <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>.
7. Прилепская В. Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения // *Гинекология.* 2019; 21 (3): 6-8.  
[Priplepskaya V. N. HPV-associated diseases of the cervix: screening, examination methods, principles of treatment // *Ginekologiya.* 2019; 21 (3): 6-8. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190595>.
8. Wentzensen N., Arbyn M., Berkhof J., et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice // *Int J Cancer.* 2017; 140 (10): 2192-2200. <https://doi.org/10.1002/ijc.30579>.
9. Ronco G., Dillner J., Elfström K. M., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet.* 2014; 383: 524-532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7).
10. Bonde J. H., Sandri M. T., Gary D. S., et al. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review // *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 24 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>.
11. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A., et al. Eurogin 2017 Roadmap: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs // *Int J Cancer.* 2018; 143 (4): 735-745. <https://doi.org/10.1002/ijc.31261>.
12. Arbyn M., Castle P. E., Schiffman M., et al. Meta-analysis of agreement/concordance statistics in studies comparing self- vs clinician-collected samples for HPV testing in cervical cancer screening // *Int J Cancer.* 2022; 151 (2): 308-312. <https://doi.org/10.1002/ijc.33967>.
13. Cho H. W., Shim S. R., Lee J. K., et al. Accuracy of human papillomavirus tests on self-collected urine versus clinician-collected samples for the detection of cervical precancer: a systematic review and meta-analysis // *J Gynecol Oncol.* 2022; 33 (1): e4. <https://doi.org/10.3802/jgo.2022.33.e4>.
14. Arbyn M., Smith S. B., Temin S., et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples:

- updated meta-analyses // *BMJ*. 2018; 363: k4823-k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823> PMID: 30518635.
15. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Буян М. С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области // *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 102-108.  
[Klinyshkova T. V., Turchaninov D. V., Buyan M. S. Epidemiological aspects of cervical cancer in the Omsk region // *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 3: 102-108 (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.102-108>.
  16. Адамян Л. В., Аполихина И. А., Артымук Н. В. и др. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. М., 2020. 59 с.  
[Adamyan L. V., Apolikhina I. A., Artyumuk N. V., et al. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix // *Clinical recommendations*. М., 2020. 59 p.]
  17. Gage J. C., Schiffman M., Katki H. A., et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test // *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106 (8): dju153-dju153. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju153>. PMID: 25038467.
  18. Goodman S., Mody R. R., Coffey D., et al. Negative Pap tests in women with high-grade cervical lesions on follow-up biopsies: Contributing factors and role of human papillomavirus genotyping // *Diagn Cytopathol*. 2018; 46 (3): 239-243. <https://doi.org/10.1002/dc.23874>.
  19. Gupta R., Hariprasad R., Dhanasekaran K., et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology guidelines (2017) at a cancer research centre // *Cytopathology*. 2020; 31 (1): 53-58.
  20. <https://doi.org/10.1111/cyt.12774>. PMID: 31535740.
  21. Trzeciecki M., Mazurek M., Jach R., et al. Liquid-Based Screening Tests Results: HPV, Liquid-Based Cytology, and P16/Ki67 Dual-Staining in Private-Based Opportunistic Cervical Cancer Screening // *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (8): 1420. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112012>. PMID: 34441354.
  22. Strander B., Andersson-Ellström A., Milsom I., et al. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study // *Cancer*. 2007; 111: 285-291. <https://doi.org/10.1002/cncr.22953>. PMID: 17724676.
  23. Klug S. J., Neis K. J., Harlfinger W., et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance // *Int J Cancer*. 2013; 132: 2849-2857. <https://doi.org/10.1002/ijc.27955>. PMID: 23175270.
  24. Pankaj S., Nazneen S., Kumari S., et al. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar // *Indian J Cancer*. 2018; 55 (1): 80-83. [https://doi.org/10.4103/ijc.IJC\\_352\\_17](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_352_17).
  25. Pan Q. J., Hu S. Y., Guo H. Q., et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing: a pooled analysis using the data from 13 population-based cervical cancer screening studies from China // *Gynecol Oncol*. 2014; 133 (2): 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.008>.
  26. Liang L. A., Einzmann T., Franzen A., et al. Cervical Cancer Screening: Comparison of Conventional Pap Smear Test, Liquid-Based Cytology, and Human Papillomavirus Testing as Stand-alone or Cotesting Strategies // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021; 30 (3): 474-484. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1003>.
  27. Gilham C., Sargent A., Kitchener H. C., et al. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT // *Health Technol Assess*. 2019; 23 (28): 1-44.
  28. <https://doi.org/10.3310/hta23280>.
  29. 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.  
[Klinyshkova T. V., Samosudova I. B., Buyan M. S. Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression among patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus // *Ginekologiya*. 2021; 23 (4): 341-345. (In Russ.)]
  30. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.200949>.
  31. Wright T. C. Jr., Behrens C. M., Ranger-Moore J., et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial // *Gynecol Oncol*. 2017; 144 (1): 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.031>.
  32. Wentzensen N., Clarke M. A., 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): 881-888. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0306>.
  33. Gustinucci D., Giorgi Rossi P., 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. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqv019>.
  34. 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): 212-220. <https://doi.org/10.1002/cncy.21800>.
  35. Peeters E., Wentzensen N., Bergeron C., et al. 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): 169-180. <https://doi.org/10.1002/cncy.22103>.
  36. Clarke M. A., Cheung L. C., Castle P. E., et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women // *JAMA Oncol*. 2019; 5 (2): 181-186. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4270>.

#### Сведения об авторе:

**Клинышкова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; [klin\\_tatyana@mail.ru](mailto:klin_tatyana@mail.ru)

#### Information about the author:

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

Поступила/Received 01.09.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022