

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco111127>

Лабораторные методы исследования в мировой практике скрининга рака шейки матки

М.В. Енаева, К.К. Носкова

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Рак шейки матки (РШМ) – серьезная проблема здравоохранения во всём мире. РШМ – полностью предотвратимое заболевание, при этом до настоящего времени остается одной из основных причин смерти среди женщин с карциномами. Скрининг помогает заметно снизить заболеваемость и смертность. В качестве скрининговых в мире используются два теста: цитологическое исследование и выявление вируса папилломы человека (ВПЧ). Цитологическое исследование соскоба из шейки матки (или Пап-тест) – традиционный метод цервикального скрининга. В современной лабораторной практике используют два вида Пап-теста: жидкостный и традиционный способы приготовления препаратов. В настоящее время в качестве первичного инструмента скрининга РШМ ряд стран проводит ВПЧ-тестирование для выявления ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), как главного этиологического фактора РШМ. Однако ключевым фактором эффективного скрининга является охват популяции и организационные мероприятия. Для увеличения точности диагностики используют дополнительный метод – иммуноцитохимическое исследование, определение коэкспрессии онкобелков p16/Ki-67. В обзоре рассматриваются лабораторные методы исследования, используемые в мировой практике скрининга РШМ. Поиск литературных данных для написания обзора проводился в PubMed, MedLine и Embase.

Ключевые слова: обзор; рак шейки матки; Пап-тест; Пап-тест жидкостный; ВПЧ ВКР; скрининг РШМ; p16/Ki-67.

Как цитировать:

Енаева М.В., Носкова К.К. Лабораторные методы исследования в мировой практике скрининга рака шейки матки // Российский онкологический журнал. 2021. Т. 26, № 5. С. 177–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco111127>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco111127>

International experience of laboratory methods in the cervical cancer screening

Marina V. Enaeva, Karina K. Noskova

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) is a serious health problem all over the world. CC is a fully preventable disease; however, it remains one of the leading causes of death among women with carcinomas. The screening helps to reduce morbidity and mortality. Two tests are used as screening tests in the world: cervical cytology and detection of human papillomavirus (HPV). Cervical cytology (Pap test) is a traditional test of CC screening. Two types of Pap test are used in modern laboratory practice: liquid and traditional methods. HPV testing is now used as the primary screening tool for CC in some countries. However, a key factor in effective screening is the coverage of the population and the organization of the screening. Immunocytochemical examination is an additional method used to improve the accuracy of diagnosis, p16/Ki-67 dual staining. This review focuses on the laboratory methods used in the world practice of screening. The literature search for this review was conducted using PubMed, MedLine and Embase.

Keywords: Review; cervical cancer; Pap test; Pap test liquid method; HR-HPV; cervical cancer screening; p16/Ki-67.

To cite this article:

Enaeva MV, Noskova KK. International experience of laboratory methods in the cervical cancer screening. *Russian Journal of Oncology*. 2021;26(5):177–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco111127>

Received: 02.02.2021

Accepted: 05.10.2021

Published online: 14.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ И ПРОБЛЕМА СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки (РШМ) в 2020 г. в мире занимает 7-е место среди всех злокачественных опухолей, 4-е – среди новообразований у женщин и 2-е – по частоте среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин [1, 2].

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации (РФ) РШМ занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) обоих полов всех возрастов и 5-е место среди онкологических заболеваний у женского населения и составляет 5,2%. В структуре смертности женщин от ЗНО РШМ занимает 10-е место и составляет 4,7% [3]. В динамике заболеваемости РШМ в РФ отмечается постепенный рост числа новых случаев. При этом средний возраст женщин, больных РШМ снижается: в 1999 г. он составлял в РФ 55,4 года, на сегодняшний день – 51,9 года. Средний возраст умерших снизился с 64 лет в 1991 г. до 58 лет в 2016 г. [4].

В РФ на сегодняшний день оппортунистический скрининг РШМ. Традиционный или жидкостный Пап-тест проводится в рамках диспансеризации, которая регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ от 26 ноября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения». Отдельные регионы РФ проводят скрининговые мероприятия с активным вызовом пациенток.

Современные возможности скрининга и диагностики РШМ

Существуют рекомендации ВОЗ в отношении скрининговых программ (WHO Regional Office for Europe. Cancer. Screening and early detection). Она считается рациональной только в случае, если:

- выявляемое заболевание широко распространено среди населения и является важной проблемой здравоохранения,
- скрининговый тест или комбинация тестов эффективны, обладают высокой чувствительностью и специфичностью,
- существует достаточное количество ресурсов, при помощи которых можно обследовать целевое население,
- существует референсный метод для подтверждения заболевания,
- разработаны алгоритмы лечения и последующего наблюдения в зависимости от полученного результата.

В 1971 г. A.L. Cochrane и W.W. Holland сформулировали семь основных критериев для скрининговых тестов.

Простота. Тест должен быть максимально простым как в применении, так и для интерпретации.

Приемлемость. Участие в скрининге добровольное, поэтому для достижения результата тест должен быть приемлемым для пациентов.

Точность. Исследование должно давать максимально точный результат и описывать тем самым состояние обследуемого.

Стоимость. Стоимость теста должна быть обоснована преимуществами раннего выявления заболевания и лечения на ранней стадии болезни.

Воспроизводимость или повторяемость. Скрининговый тест должен быть воспроизводимым при последующих исследованиях.

Высокая чувствительность. Тест должен давать положительный результат тогда, когда обследуемый действительно имеет заболевание.

Высокая специфичность. Скрининговый тест должен давать отрицательный результат тогда, когда у обследуемого заболевание действительно отсутствует [5].

На сегодняшний день существует целый спектр надёжных неинвазивных скрининг-тестов, которые можно использовать изолированно, а также в сочетании – цитологическое исследование, молекулярный метод, иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование образцов, взятых из шейки матки – влагалищной части, переходной зоны и цервикального канала.

Цитологическое исследование

В современной лабораторной практике используются два вида цитологического исследования: традиционный и жидкостный методы. Цитологическое исследование – наиболее широко используемый тест в борьбе с РШМ, он позволяет выявлять диспластические изменения клеток, предшествующие РШМ и изменения, характерные непосредственно для ЗНО. Метод давно доказал свою эффективность [6, 7]. Об уникальных возможностях цитологического исследования мазков из шейки матки для ранней диагностики заболевания ещё в 1928 заявил G.N. Papanicolaou. Он предположил, что при помощи цитологического метода можно обнаружить злокачественные клетки шейки матки и таким образом диагностировать дисплазии и начальную стадию РШМ. В 1940 г. этот метод, названный позже Пап-тестом (Pap test), был признан во всём мире и стал основой цервикального скрининга [8].

В 1949 г. в канадской провинции Британская Колумбия впервые был организован цитологический скрининг РШМ. К 1973 г. охват составил около 50% женского населения, а к 1997 г. – уже более 75% женщин в возрасте от 18 до 64 лет. В последующем в данном регионе было отмечено значительное снижение ЗНО шейки матки [9, 10]. К началу 1990-х гг. заболеваемость снизилась на 80%, смертность на 75% [11]. Следующими в 1950-х гг. стартовали программы скрининга РШМ в США и Китае, в 1960-х гг. запустили скрининг в Голландии, Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, в начале 1970-х гг. – в Германии, Бразилии [12, 13].

Благодаря организации цитологического скрининга в 1964 г. в СССР заболеваемость РШМ за 25 лет (с 1965 по 1989 г.) снизилась на 53,1% [14]. Во время организованного и контролируемого скрининга РШМ (с 1965 по 1984 г.), заболеваемость инвазивным РШМ снизилась на 74,3%. Подобное снижение было также отмечено и в показателях смертности от РШМ. Соотношение инвазивного и прединвазивного РШМ изменилось с 2/1 в 1964 г. до 1/4 в 1984 г. [14, 15].

Со времен открытия цитологического метода исследования, Пап-тест использовали в качестве скринингового. Однако известно, что он может давать от 15 до 50% ложноотрицательных результатов [16].

В систематическом обзоре К. Nanda и соавт. были оценены чувствительность и специфичность традиционного Пап-теста: авторы проанализировали 12 крупных исследований, которые оценили чувствительность в диапазоне от 30% до 87%, а специфичность – от 86% до 100% [17]. Цитологический тест более чувствителен для выявления плоскоклеточного рака, чем аденокарциномы. Обнаружение патологии аденогенной природы затрудняет главным образом то, что она может возникать сразу в нескольких местах глубоко внутри цервикального канала [18].

Около 30% случаев РШМ обнаруживается у женщин, регулярно проходивших профилактические осмотры с приготовлением Пап-мазка и с ложноотрицательным результатом. Причинами могут быть: неправильная методика забора материала, нарушение технологии нанесения его на предметное стекло – препарат может быть плохо просматриваемым, толстым, с посторонними примесями, методики пересмотра препарата, недостаточный опыт и квалификация цитолога, неверной интерпретации результата и тактики ведения пациентки [15, 19].

Вышеописанные причины послужили основой для разработки новой технологии, которая позволила бы стандартизовать метод приготовления препарата и максимально автоматизировать процесс визуальной оценки.

С целью проведения скрининга РШМ впервые была разработана автоматизированная жидкостная технология, утвержденная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

в США (Food and Drug Administration, FDA) для системы ThinPrep2000 (Hologic Co., USA) в 1996 г. и для системы BD SurePath (BD TriPath, USA) в 1999 г. [20].

В настоящее время в РФ зарегистрированы и используются обе жидкостные технологии, одобренные FDA: ThinPrep® и SurePath®. Особенности пробоподготовки и различия жидкостных методик представлены в табл. 1. По данным разных авторов чувствительность и специфичность жидкостного метода приготовления цервикальных препаратов зависят непосредственно от технологии приготовления мазка [21–24].

Многочисленные исследовательские работы показали, что жидкостная пробоподготовка стандартизовала преаналитический этап, минимизировала количество неудовлетворительных мазков, позволив морфологам быстрее и качественнее проводить оценку препарата, увеличила чувствительность и общую точность метода. При использовании жидкостного метода приготовления препаратов основной причиной низкой чувствительности скринингового теста на РШМ стали ошибки аналитического этапа, которые зависят, прежде всего, от квалификации и опыта цитолога [21–25].

Исследование на вирус папилломы человека

Типы вируса папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 стали первыми, выделенными непосредственно из биопсий РШМ и были клонированы в 1983 и 1984 гг. [26]. Затем E. Schwarz и соавт. описали роль ВПЧ в этиологии РШМ: экспериментально показали в клетках опухоли и биоптатах рака экспрессию вирусных генов (E6 и E7) [27]. Первое эпидемиологическое исследование на основании изучения 9295 проб, опубликованное в журнале The Lancet, показало достаточно высокий уровень инфицирования ВПЧ молодых женщин и его снижение с возрастом. А также то, что у пожилых женщин инфекции представляют собой высокий фактор риска развития РШМ [28].

Главный этиологический фактор РШМ – высокоонкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ ВКР), который передается половым путем. Около 99,7% случаев РШМ вызваны стойкой инфекцией ВПЧ ВКР, которая включает следующие типы ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,

Таблица 1. Особенности пробоподготовки жидкостных технологий [21, 22]

Table 1. Features sample preparation by liquid-based cytology [21, 22]

Характеристика	ThinPrep®	SurePath®
Процедура забора материала	Щетку с клеточным материалом полощут в транспортной среде и удаляют из нее	Съемный наконечник щеточки с клеточным материалом помещают в контейнер с транспортной средой
Очищение материала	Фильтрация	Центрифугирование в градиенте плотности (клеточное обогащение)
Метод приготовления	За счет изменения давления происходит контроль монослоя при переносе клеток на стекло через специальный мембранный фильтр	Клеточную взвесь переносят в осадочную камеру, установленную на предметном стекле, для равномерного осаждения материала и получения монослойного препарата
Диаметр препарата	20 мм	13 мм

51, 52, 56, 58, 59, 68, 69 и 82. Большинство инфекций, вызванных ВПЧ спонтанно элиминируются, не вызывая никаких заболеваний, но стойкая инфекция, вызванная ВПЧ ВКР, может спровоцировать развитие рака шейки матки, вульвы, влагалища, ануса, полового члена и ротоглотки [29, 30]. Тестирование на ВПЧ ВКР имеет значительную клиническую ценность как скрининговое исследование и в качестве контрольного теста после лечения. Молекулярные методы исследования заключаются прежде всего в обнаружении перечисленных типов ВПЧ [31].

Начиная с 2001 г. FDA одобрило пять тестов для выявления ВПЧ ВКР в качестве скрининговых: Hybrid Capture 2 – в 2001 г. (Qiagen, Inc.), Cervista HPV HR – в 2009 г. (Hologic), Cobas 4800 HPV – в 2011 г. (Roche), Aptima HPV – в 2011 г. (Gen Probe), BD Onclarity HPV Assay – в 2018 г. (Becton Dickinson) [30]. Существует так же тест Abbott RealTime High Risk HPV (Abbott Molecular), который клинически подтвержден и соответствует международным требованиям для использования при скрининге РШМ [32]. Основные характеристики обсуждаемых тестов описаны в табл. 2.

Тест Hybrid Capture 2. На момент его одобрения FDA, в 2001 г., он был единственным доступным тестом на ВПЧ с достаточными научными данными для подтверждения его эффективности в клинических условиях [30].

Подходящий для первичного скрининга ВПЧ-тест должен быть высокоэффективным в обнаружении CIN2+, иметь баланс между клинической чувствительностью и специфичностью. Кроме того, необходима высокая внутри- и межлабораторная воспроизводимость. Метод Hybrid Capture 2 соответствует этим спецификациям

и одобрен FDA в качестве скринингового. Для упрощения процедуры валидации новых ВПЧ-тестов (без необходимости проведения крупных проспективных скрининговых исследований) международное сообщество определило и сформулировало ряд критериев: им должен соответствовать каждый новый ВПЧ-тест, прежде чем его можно будет использовать в качестве первичного скринингового теста на РШМ [33].

Тест Cervista HPV HR. Характеризуется высокой аналитической чувствительностью, сопоставимой с Hybrid Capture 2. Преимущества теста Cervista HPV HR по сравнению с Hybrid Capture 2 – необходимость меньшего объема биологического материала и полная автоматизация процесса [34]. Недостатки теста описаны в инструкции к использованию: перекрестная реактивность с ВПЧ-типами 67 и 70, а также неопределенные и ложноотрицательные результаты при использовании гелеобразных контрацептивных средств и противогрибковых кремов.

Тест Cobas 4800 HPV. Его высокая чувствительность сопоставима с чувствительностью теста Hybrid Capture 2 [35]. В инструкции к набору сообщается, что метод не выявляет перекрестную реакцию с другими микроорганизмами, на результаты не влияют лубриканты и противогрибковые препараты. Преимущества метода – наличие внутреннего контроля и полная автоматизация процесса.

Тест Aptima HPV. Чувствительность и отрицательная прогностическая значимость данного теста сопоставимы с таковыми Hybrid Capture 2 [36]. Инструкция к применению тест-систем сообщает о перекрестной реактивности с ВПЧ низкого онкогенного риска (типы 26, 67, 70 и 82), а также о возможном влиянии смазки, и противогрибковых препаратов на результаты исследования.

Таблица 2. Характеристики скрининговых тестов ВПЧ [30, 32, 34–38]

Table 2. Characteristics of HPV tests [30, 32, 34–38]

Характеристика	Тест					
	Hybrid Capture 2	Cervista HPV HR	Cobas 4800 HPV	Aptima HPV	BD Onclarity HPV Assay	Abbott RealTime High Risk HPV
Объект исследования	ДНК*	ДНК	ДНК	РНК**	ДНК	ДНК
Определяемый участок в гене ВПЧ***	L1	L1/E6/E7	L1	E6/E7	E6/E7	L1
Внутренний контроль	Нет	Человеческий гистон 2	β-глобин	Нет	β-глобин	β-глобин
Типы ВПЧ	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Раздельное генотипирование	Нет	Нет	16, 18 и 12 других	Нет	Отдельно: 16, 18, 31, 45, 51, 52. Совместно: 33/58, 56/59/66 и 35/39/68	16, 18 и 12 других

Примечание: *ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; **РНК – рибонуклеиновая кислота; ***ВПЧ – вирус папилломы человека.

Note: *DNA – Deoxyribonucleic acid; ** – Ribonucleic acid; ***HPV – Human papilloma virus

Tectm BD Onclarity HPV Assay. Преимущества – полная автоматизация, высокие специфичность и чувствительность, сопоставимые с таковыми Hybrid Capture 2. Перекрестной реактивности с низкоонкогенными типами ВПЧ или другими микроорганизмами нет [37]. Недостаток данного теста – вероятность получения ложноотрицательных результатов при наличии в биологической пробе мюцина, ацикловира и клиндамицина, что указано в инструкции к набору реагентов.

Tectm Abbott RealTime High Risk HPV. Согласно исследованиям, данный тест и Hybrid Capture 2 имеют аналогичную аналитическую чувствительность в отношении плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion – H-SIL). А специфичность в отношении H-SIL выше у Abbott RealTime High Risk HPV [38].

На сегодняшний день в РФ регистрационные удостоверения имеют три тест-системы для выявления ВПЧ ВКР: Hybrid Capture 2, Cobas 4800 HPV и Abbott RealTime High Risk HPV.

В 2005 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР; International Agency for Research on Cancer – IARC) одобрило ВПЧ-тестирование в качестве первичного скринингового метода РШМ [39].

Крупные исследования показали, что тестирование на ВПЧ ВКР обеспечивает достаточно высокую чувствительность в отношении дисплазии шейки матки – цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) CIN 2 и выше [40, 41]. Однако специфичность скрининга с тестированием именно на ВПЧ ВКР крайне низкая, поскольку подавляющее большинство инфекций ВПЧ транзиторные. Из-за высокой распространённости ВПЧ ВКР среди молодых женщин тестирование на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции не рекомендуется в возрасте моложе 30 лет [42].

Иммуноцитохимическое исследование: коэкспрессия онкобелков p16 и Ki-67

В настоящее время ИЦХ исследование не используется в качестве скринингового, хотя работы в данном направлении есть [43]. Коэкспрессия онкобелков p16/Ki-67 – диагностический тест, предназначенный для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациенток [44]. Для рациональной сортировки скринируемых женщин необходимо решение проблемы низкой специфичности и положительной прогностической значимости тестов на ВПЧ, а также низкой чувствительности и воспроизводимости цитологического метода. Необходим высокоспецифичный диагностический тест, который определит группу пациенток с более высоким риском развития предраковых поражений и таким образом позволит свести к минимуму количество направлений на кольпоскопию. Другими словами, необходим диагностический тест, способный выявлять инфекцию, которая с большей вероятностью будет стойкой и способствовать развитию рака [45–47].

В 1997 г. Magnus von Knebel Doeberitz обнаружил равномерную сверхэкспрессию белка-супрессора опухоли p16^{INK4a} (p16) в клетках, трансформированных ВПЧ [48]. Этот маркер сверхэкспрессии используется в гистопатологии. При сравнении данного иммунохимического исследования с обнаружением ВПЧ молекулярными методами, положительное окрашивание p16 демонстрирует значительно большую специфичность [47]. Однако при окрашивании цитологического препарата p16 необходима морфологическая интерпретация иммунореактивных клеток: p16 экспрессируется как на клетках с интраэпителиальным поражением, так и на метаплазированном, атрофичном эпителии, иногда – в эндоцервикальных клетках [46, 47].

Маркер p16 в ИЦХ-исследовании особенно полезен в комбинации с Ki-67 – специфическим биомаркером пролиферации клеток [49]. Коэкспрессия p16 и Ki-67 в одной клетке демонстрирует дисфункцию и наблюдается только в эпителии с интраэпителиальным поражением клеток, трансформированных ВПЧ. В клетках без интраэпителиального поражения экспрессия белков p16 и Ki-67 взаимоисключающая [50].

Ряд исследований показал диагностическую эффективность теста с двойным окрашиванием p16/Ki-67 [50–52]. Двойное окрашивание p16/Ki-67, с результатами цитологии ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance – атипичные клетки плоского эпителия неопределенного значения) или L-SIL (low-grade squamous intraepithelial lesion – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени), показало аналогичную чувствительность и значительно более высокую специфичность, чем тестирование на ВПЧ при сортировке ASC-US и LSIL [50], а также у женщин с нормальным Пап-тестом, но с положительным результатом ВПЧ-тестирования [53].

На сегодняшний день зарегистрирован тест CINtec PLUS (Cytology Kit). Он демонстрирует одновременное обнаружение белков p16 и Ki-67 в клетках цитологических препаратов. Тест предназначен для выявления проб с высокой степенью риска развития РШМ и с опухолевыми изменениями [54].

Проспективное международное многоцентровое клиническое исследования PALMS пяти европейских стран (Германии, Франции, Бельгии, Италии и Испании), в которое было включено 27 349 женщин, направлено на подтверждение того, что CINtec PLUS выявляет пробы с подтвержденными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями среди женщин, проходящих скрининг. В качестве конечных контрольных точек были использованы результаты прицельной биопсии под контролем кольпоскопии с результатом H-SIL и более. Чувствительность CINtec PLUS в отношении H-SIL+ аналогична чувствительности ВПЧ-теста, при этом специфичность CINtec PLUS оказалась сопоставимой со специфичностью цитологического метода и значительно выше, чем специфичность ВПЧ-теста [55].

В 2017 г. T.C. Wright Jr и соавт. представили исследование, в котором двойное окрашивание применялось

для сортировки ВПЧ-положительных проб. Чувствительность коэкспрессии p16/Ki-67 оказалась выше чувствительности Пап-теста в отношении H-SIL – 74,9% против 51,9%, при этом специфичность этих тестов была сопоставима – 74,1% против 75,0% [56]. Важно, что воспроизводимость теста коэкспрессии p16/Ki-67, согласно ряду исследований, выше воспроизводимости морфологической оценки [46, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скрининг РШМ в разных странах в течение нескольких десятков лет проводился с использованием цитологического метода. Со временем, когда стал известен этиологический фактор возникновения и прогрессирования РШМ, а затем и появление тест-систем, которые способны обнаружить ВПЧ, сортировка женщин для выявления РШМ стала включать тестирование на ВПЧ. Несмотря на то что тест на наличие инфекции – высокочувствителен и обладает высокой отрицательной прогностической ценностью, он не является высоко специфичным методом. Это привело к разработке эффективных методов для сортировки ВПЧ-положительных женщин в соответствии с риском

прогрессирования интраэпителиальных поражений – ИЦХ исследования. На сегодняшний день цитологическая сортировка остается основой скрининга в большинстве стран. Внедрение современных методов способствует выявлению заболевания на ранних стадиях, улучшению результатов лечения и, как следствие, снижению смертности от РШМ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Подготовка и публикация настоящей статьи проведена без спонсорской поддержки.

Вклад авторов. М.В. Енаева – обзор публикаций по теме статьи, поиск, сбор и анализ материалов, написание статьи; К.К. Носкова – редактирование статьи, корректировка структуры обзора.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Author contribution. M.V. Enaeva – review of publications, search, collection and analysis of materials on the topic, the article writing; K.K. Noskova – the article editing, adjusting the review structure.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020 // *CA Cancer J Clin.* 2020. Vol. 70, N 1. P. 7–30. doi: 10.3322/caac.21590
2. 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. Vol. 71, N 3. P. 209–49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
4. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // *Онкогинекология.* 2018. № 3. С. 64–78.
5. Cochrane A.L., Holland W.W. Validation of screening procedures // *Br Med Bull.* 1971. Vol. 27, N 1. P. 3–8. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070810
6. Chrysostomou A.C., Stylianou D.C., Constantinidou A., Kostrikis L.G. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing // *Viruses.* 2018. Vol. 10, N 12. P. 729. doi: 10.3390/v10120729
7. Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Викторов Д.А., и др. Эпидемиология рака шейки матки и актуальность его диагностики и скрининга (обзор литературы) // *Онкогинекология.* 2019. № 4. С. 45–53.
8. Papanicolaou G.N., Traut H.F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus // *Am J Obstet Gynecol.* 1941. Vol. 42, No 2. P. 193. doi: 10.1016/S0002-9378(16)40621-6
9. Cervical cancer screening programs: summary of the 1982. Canadian Task Force report // *Can Med Assoc J.* 1982. Vol. 127, N 7. P. 581–9.
10. Ng E., Wilkins R., Fung M.F., Berthelot J.M. Cervical cancer mortality by neighbourhood income in urban Canada from 1971

to 1996 // *Can Med Assoc J.* 2004. Vol. 170, N 10. P. 1545–9. doi: 10.1503/cmaj.1031528

11. Maxwell C.J., Bancej C.M., Snider J., Vik S.A. Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: findings from the 1996–97 National Population Health Survey (NPHS) // *Can J Public Health.* 2001. Vol. 92, N 2. P. 127–33. doi: 10.1007/BF03404946

12. Bray F., Loos A.H., McCarron P., et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, N 3. P. 677–86. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0569

13. ACOG. Practice Bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention // *Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 128, No. 4. P. e111–30. doi: 10.1097/AOG.0000000000001708

14. Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Викторов Д.А., Никитин А.Г. Современные методы диагностики и скрининга рака шейки матки // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* 2019. № 4. С. 51–64.

15. Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы) // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2020. Т. 16. № 2. С. 63–71. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71

16. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного Пап-теста к компьютерным технологиям // *Акушерство. Гинекология и репродукция.* 2017. Т. 11. № 1. С. 56–63. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063

17. Nanda K., McCrory D.C., Myers E.R., et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review // *Ann Intern Med.* 2000. Vol. 132, N 10. P. 810–9. doi: 10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009

18. Srisomboon S., Tantipalakov C., Charoenkwan K., Srisomboon J. Cervical screening results leading to detection of adenocarcinoma

- in situ of the uterine cervix // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019. Vol. 20, N 2. P. 377–382. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.2.377
19. Савостикова М.В., Короленкова Л.И., Федосеева Е.С., Пименова В.В. Опыт применения жидкостной технологии BD SUREPATH™ для ранней диагностики и скрининга предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки в Ростовской области // *Онкогинекология*. 2018. № 4. С. 50–60.
20. Bollmann R. Liquid-based cytology for risk-adapted cervical screening // *Reproductive Endocrinology*. 2015, N 21. P. 95–101. doi: 10.18370/2309-4117.2015.21.95-101
21. Rozemeijer K., Naber S.K., Penning C. et al. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study // *BMJ*. 2017. Vol. 356. P. j504. doi: 10.1136/bmj.j504
22. Rozemeijer K., Penning C., Siebers A.G., et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates // *Cancer Causes Control*. 2016. Vol. 27, N 1. P. 15–25. doi: 10.1007/s10552-015-0678-1
23. Phaliwong P., Pariyawateekul P., Khuakoonratt N., et al. Cervical Cancer detection between conventional and liquid based cervical cytology: a 6-year experience in Northern Bangkok Thailand // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018. Vol. 19, N 5. P. 1331–6. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1331
24. Ito K, Kimura R, Konishi H, et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society // *Jpn J Clin Oncol*. 2020. Vol. 50, N 2. P. 138–144. doi: 10.1093/jjco/hyz161
25. Hosono S., Terasawa T., Katayama T., et al. Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese women: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Sci*. 2018. Vol. 109, N 4. P. 934–43. doi: 10.1111/cas.13549
26. Boshart M., Gissmann L., Ikenberg H., et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer // *EMBO J*. 1984. Vol. 3, N 5. P. 1151–7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1984.tb01944.x
27. Schwarz E., Freese U.K., Gissmann L., et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells // *Nature*. 1985. Vol. 314, N 6006. P. 111–4. doi: 10.1038/314111a0
28. de Villiers E.M., Wagner D., Schneider A., et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology // *Lancet*. 1987. Vol. 2, N 8561. P. 703–6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91072-5
29. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer // *J Obstet Gynaecol*. 2020. Vol. 40, N 5. P. 602–8. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030
30. Salazar K.L., Duhon D.J., Olsen R., Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus // *J Am Soc Cytopathol*. 2019. Vol. 8, N 5. P. 284–92. doi: 10.1016/j.jasc.2019.06.001
31. Sitarz K, Szostek S. Food and drug administration – approved molecular methods for detecting human papillomavirus infection // *Ginekol Pol*. 2019. Vol. 90, N 2. P. 104–8. doi: 10.5603/GP.2019.0018
32. PAHO. Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers [Internet]. Washington, D.C. : PAHO, 2016. Дата обращения: 09.07.2021. Доступ по ссылке: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English-FINAL-version.pdf>.
33. Meijer C.J., Berkhof J., Castle P.E., et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older // *Int J Cancer*. 2009. Vol. 124, N 3. P. 516–20. doi: 10.1002/ijc.24010
34. Alameda F., Garrote L., Mojal S., et al. Cervista HPV HR test for cervical cancer screening: a comparative study in the Catalan population // *Arch Pathol Lab Med*. 2015. Vol. 139. P. 241–4. doi: 10.5858/arpa.2014-0012-OA
35. Ejegod D.M., Hansen M., Christiansen I.K., et al. Clinical validation of the Cobas 4800 HPV assay using cervical samples in SurePath medium under the VALGENT4 framework // *J Clin Virol*. 2020. Vol. 128. P. 104336. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104336
36. Iftner T., Neis K.J., Castanon A., et al. Longitudinal clinical performance of the RNA-based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in two consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany // *J Clin Microbiol*. 2019. Vol. 57, N 1. P. e01177–18. doi: 10.1128/JCM.01177-18
37. Bonde J.H., Pedersen H., Quint W., et al. Clinical and analytical performance of the BD Onclarity HPV assay with SurePath screening samples from the Danish Cervical Screening Program using the VALGENT4 framework // *J Clin Microbiol*. 2020. Vol. 58, N 2. P. e01518–9. doi: 10.1128/JCM.01518-19
38. Iftner T., Wang L., Iftner A., et al. Study-based evaluation of the Abbott RealTime High Risk HPV test in comparison to the HC2 HR HPV test in women aged ≥30 years using residual LBC ThinPrep specimens // *BMC Infect Dis*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 672. doi: 10.1186/s12879-016-1994-0
39. IARC. Cervix Cancer Screening: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. Lyon : IARC Press, 2005. 302 p.
40. Tewari P., White C., Kelly L., et al. Clinical performance of the Cobas 4800 HPV test and the Aptima HPV assay in the management of women referred to colposcopy with minor cytological abnormalities // *Diagn Cytopathol*. 2018. Vol. 46, N 12. P. 987–92. doi: 10.1002/dc.24066
41. Bottari F., Boveri S., Iacobone A.D., et al. Transition from Hybrid Capture 2 to Cobas 4800 in Hpv detection: sensitivity and specificity for Cin2+ in two time periods // *Infect Dis (Lond)*. 2018. Vol. 50, N 7. P. 554–9. doi: 10.1080/23744235.2018.1441538
42. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K.; US Preventive Services Task Force, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. 2018. Vol. 320, N 7. P. 674–86. doi: 10.1001/jama.2018.10897
43. Tjalma W.A.A. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. Vol. 210. P. 275–80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.009
44. Zhang R., Ge X., You K., et al. p16/Ki67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions // *J Obstet Gynaecol Res*. 2018. Vol. 44, N 11. P. 2077–84. doi: 10.1111/jog.13760
45. Kyrgiou M., Arbyn M., Bergeron C., et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC) // *Br J Cancer*. 2020. Vol. 123, N 4. P. 510–7. doi: 10.1038/s41416-020-0920-9
46. Allia E., Ronco G., Coccia A., et al. Interpretation of p16(INK4a)/Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology // *Cancer Cytopathol*. 2015. Vol. 123, N 4. P. 212–8. doi: 10.1002/cncy.21511

47. Bergeron C., von Knebel Doeberitz M. The Role of cytology in the 21st century: the integration of cells and molecules // *Acta Cytol.* 2016. Vol. 60, N 6. P. 540–2. doi: 10.1159/000449402
48. von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer // *Dis Markers.* 2001. Vol. 17, N 3. P. 123–8. doi: 10.1155/2001/249506
49. Shiraz A., Crawford R., Egawa N., et al. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection // *Cytopathology.* 2020. Vol. 31, N 4. P. 258–70. doi: 10.1111/cyt.12835
50. Magkana M., Mentzelopoulou P., Magkana E., et al. The p16/Ki-67 assay is a safe, effective and rapid approach to triage women with mild cervical lesions // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, No. 6. P. e0253045. [18 p.]. Дата обращения: 12.09.2021. Доступ по ссылке: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0253045>. doi: 10.1371/journal.pone.0253045
51. Ebisch R.M., van der Horst J., Hermsen M., et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women // *Mod Pathol.* 2017. Vol. 30, N 7. P. 1021–31. doi: 10.1038/modpathol.2017.16
52. Li Y.C., Zhao Y.Q., Li T.Y., et al. The performance of immunocytochemistry staining as triaging tests for high-risk HPV-positive women: a 24-month prospective study // *J Oncol.* 2020. Vol. 2020. P. 6878761 [8 p.]. Дата обращения: 12.09.2020. Доступ по ссылке:

- <https://downloads.hindawi.com/journals/jo/2020/6878761.pdf>. doi: 10.1155/2020/6878761
53. Uijterwaal M.H., Polman N.J., Witte B.I., et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data // *Int J Cancer.* 2015. Vol. 136, N 10. P. 2361–8. doi: 10.1002/ijc.29290
54. Abreu A.L., Silva R.A., Fernandes S. Validation of CINtec® PLUS cytology kit in the diagnosis of persistent HPV infections – cohort study in the Portuguese population // *J Cytol.* 2021. Vol. 38, N 2. P. 94–100. doi: 10.4103/JOC.JOC_173_20
55. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M.; PALMS Study Group, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results // *Cancer Cytopathol.* 2015. Vol. 123, N 6. P. 373–81. doi: 10.1002/cncy.21542
56. 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. Vol. 144, N 1. P. 51–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031
57. Benevolo M., Allia E., Gustinucci D.; New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16^{INK4a}/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women // *Cancer Cytopathol.* 2017. Vol. 125, N 3. P. 212–20. doi: 10.1002/cncy.21800

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660
3. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and mortality)*. FGBU «MNIIOI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2019. (In Russ).
4. Aksel EM, Vinogradova NN. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. *Gynecologic Oncology.* 2018;(3):64–78. (In Russ.).
5. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *Br Med Bull.* 1971;27(1): 3–8. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070810
6. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: the transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses.* 2018;10(12):729. doi: 10.3390/v10120729
7. Toropovskiy AN, Pavlova ON, Viktorov DA, et al. Cervical cancer epidemiology and significance of its diagnosis and screening (literature review). *Gynecologic Oncology.* 2019;(4):45–53. (In Russ).
8. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1941;42(2):193. doi: 10.1016/S0002-9378(16)40621-6
9. Cervical cancer screening programs: summary of the 1982. Canadian Task Force report. *Can Med Assoc J.* 1982;127(7):581–9.
10. Ng E, Wilkins R, Fung MF, Berthelot JM. Cervical cancer mortality by neighbourhood income in urban Canada from 1971 to 1996. *Can Med Assoc J.* 2004;170(10):1545–9. doi: 10.1503/cmaj.1031528
11. Maxwell CJ, Bancej CM, Snider J, Vik SA. Factors important in promoting cervical cancer screening among Canadian women: Findings from the 1996–97 national population health survey (NPHS). *Can J Public Health.* 2001;92(2):127–33. doi: 10.1007/BF03404946
12. Bray F, Loos A, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(3):677–86. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0569
13. ACOG. Practice Bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(4): e111–30. doi: 10.1097/AOG.0000000000001708
14. Toropovskiy AN, Pavlova, Viktorov DA, Nikitin AG. New screening and diagnostic methods for cervical cancer. *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ» (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH).* 2019;4 :51–64. (In Russ).
15. Novik VI. Discussion questions of cytological screening of cervical cancer (literature review). *Tumors of Female Reproductive System.* 2020;16(2):63–71. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71
16. Minkina GN. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional Pap test to computer technologies. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2017;11(1):56–63. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063
17. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810–9. doi: 10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009
18. Srisomboon S, Tantipalakov C, Charoenkwan K, Srisomboon J. Cervical screening results leading to detection of adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(2):377–382. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.2.377
19. Savostikova MV, Korolenkova LI, Fedoseeva ES, Pimenova VV. The experience of the use of liquid-based technology BD SURE-PATH™ for early diagnosis and screening for cervical precancerous lesions and cervical cancer in Rostov region. *Gynecologic Oncology.* 2018;4:50–60. (In Russ).

20. Bollman N R. Liquid-based cytology for risk-adapted cervical screening. *Reproductive Endocrinology*. 2015;(21):95–101. doi: 10.18370/2309-4117.2015.21.95-101
21. Rozemeijer K, Naber SK, Penning C, Overbeek LI, et al. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study. *BMJ*. 2017;356:j504. doi: 10.1136/bmj.j504
22. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control*. 2016;27(1):15–25. doi: 10.1007/s10552-015-0678-1
23. Phaliwong P, Pariyawateekul P, Khuakoonratt N, Sirichai W, et al. Cervical Cancer detection between conventional and liquid based cervical cytology: a 6-year experience in Northern Bangkok Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(5):1331–36. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1331
24. Ito K, Kimura R, Konishi H, et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(2):138–144. doi: 10.1093/jjco/hyz161
25. Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, et al. Hosono S, Terasawa T, Katayama T, Sasaki S, et al. Frequency of unsatisfactory cervical cytology smears in cancer screening of Japanese women: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Sci*. 2018;109(4):934–43. doi: 10.1111/cas.13549
26. Boshart M, Gissman N L, Ikenberg H, et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J*. 1984;3(5):1151–7. doi: 10.1002/j.1460-2075.1984.tb01944.x
27. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*. 1985;314(6006):111–4. doi: 10.1038/314111a0
28. de Villiers EM, Wagner D, Schneider A, et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet*. 1987;2(8561):703–6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91072-5
29. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602–8. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030
30. Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, Thrall M. A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus. *J Am Soc Cytopathol*. 2019;8(5):284–92. doi: 10.1016/j.jasc.2019.06.001
31. Sitarz K, Szostek S. Food and drug administration – approved molecular methods for detecting human papillomavirus infection. *Ginekol Pol*. 2019;90(2):104–8. doi: 10.5603/GP.2019.0018
32. PAHO. *Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers*. Washington, D.C. : PAHO, 2016 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English-FINAL-version.pdf>.
33. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516–20. doi: 10.1002/ijc.24010
34. Alameda F, Garrote L, Mojal S, Sousa C, et al. Cervista HPV HR test for cervical cancer screening: a comparative study in the Catalanian population. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:241–4. doi: 10.5858/arpa.2014-0012-OA
35. Ejegod DM, Hansen M, Christiansen IK, et al. Clinical validation of the Cobas 4800 HPV assay using cervical samples in SurePath medium under the VALGENT4 framework. *J Clin Virol*. 2020;128:104336. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104336
36. Iftner T, Neis KJ, Castanon A, Landy R, et al. Longitudinal clinical performance of the RNA-based Aptima Human Papillomavirus (AHPV) Assay in comparison to the DNA-based Hybrid Capture 2 HPV test in two consecutive screening rounds with a 6-year interval in Germany. *J Clin Microbiol*. 2019;57(1):e01177–18. doi: 10.1128/JCM.01177-18
37. Bonde JH, Pedersen H, Quint W, et al. Clinical and analytical performance of the BD Onclarity HPV assay with SurePath screening samples from the Danish Cervical Screening Program using the VALGENT framework. *J Clin Microbiol*. 2020;58(2):e01518–19. doi: 10.1128/JCM.01518-19
38. Iftner T, Wang L, Iftner A, Holz B, et al. Study-based evaluation of the Abbott RealTime High Risk HPV test in comparison to the HC2 HR HPV test in women aged ≥30 years using residual LBC ThinPrep specimens. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):672. doi: 10.1186/s12879-016-1994-0
39. IARC. *Cervix Cancer Screening: IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Vol. 10. Lyon : IARC Press, 2005. 302 p.
40. Tewari P, White C, Kelly L, Pilkington L, et al. Clinical performance of the Cobas 4800 HPV test and the Aptima HPV assay in the management of women referred to colposcopy with minor cytological abnormalities. *Diagn Cytopathol*. 2018;46(12):987–92. doi: 10.1002/dc.24066
41. Bottari F, Boveri S, Iacobone AD, Gulmini C, et al. Transition from Hybrid Capture 2 to Cobas 4800 in HPV detection: sensitivity and specificity for Cin2+ in two time periods. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(7):554–9. doi: 10.1080/23744235.2018.1441538
42. Curry SJ, Krist AH, Owens DK; US Preventive Services Task Force, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(7):674–86. doi: 10.1001/jama.2018.10897
43. Tjalma WAA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:275–80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.01.009
44. Zhang R, Ge X, You K, et al. p16/Ki67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(11):2077–84. doi: 10.1111/jog.13760
45. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*. 2020;123(4):510–7. doi: 10.1038/s41416-020-0920-9
46. Allia E, Ronco G, Coccia A, et al. Interpretation of p16(INK4a) / Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(4):212–8. doi: 10.1002/cncy.21511
47. Bergeron C, von Knebel Doeberitz M. The Role of cytology in the 21st century: the integration of cells and molecules. *Acta Cytol*. 2016;60(6):540–2. doi: 10.1159/000449402
48. von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. *Dis Markers*. 2001;17(3):123–8. doi: 10.1155/2001/249506
49. Shiraz A, Crawford R, Egawa N, et al. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection. *Cytopathology*. 2020;31(4):258–70. doi: 10.1111/cyt.12835
50. Magkana M, Mentzelopoulou P, Magkana E, et al. The p16/Ki-67 assay is a safe, effective and rapid approach to triage women with mild cervical lesions. *PLoS One*. 2021 Jun [cited 2021 Dec 12];16(6):e0253045 [18 p.]. doi: 10.1371/journal.pone.0253045

51. Ebisch RM, van der Horst J, Hermsen M, et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. *Mod Pathol*. 2017;30(7):1021–31. doi: 10.1038/modpathol.2017.16
52. Li YC, Zhao YQ, Li TY, et al. The performance of immunocytochemistry staining as triaging tests for high-risk HPV-positive women: a 24-month prospective study. *J Oncol*. 2020 May [cited 2021 Dec 12]; 2020:6878761 [8 p.]. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/jo/2020/6878761.pdf>. doi: 10.1155/2020/6878761
53. Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI, et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. *Int J Cancer*. 2015;136(10):2361–8. doi: 10.1002/ijc.29290
54. Abreu AL, Silva RA, Fernandes S. Validation of CINtec® PLUS cytology kit in the diagnosis of persistent HPV infections – cohort study in the Portuguese population. *J Cytol*. 2021;38(2):94–100. doi: 10.4103/JOC.JOC_173_20
55. Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K; PALMS Study Group, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(6):373–81. doi: 10.1002/cncy.21542
56. Wright TC Jr, Behrens CM, 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):51–6. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031
57. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D; New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16^{INK4a}/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(3):212–20. doi: 10.1002/cncy.21800

ОБ АВТОРАХ

* Енаева Марина Викторовна;

адрес: Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2537-2284>;
eLibrary SPIN: 9817-5470;
e-mail: m.enaeva@mknc.ru

Носкова Карина Кадиевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5734-0995>;
eLibrary SPIN: 1241-0195;
e-mail: k.noskova@mknc.ru

AUTHORS INFO

* Marina V. Enaeva, MD;

address: 86, Sh. Entuziastov, 111123, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2537-2284>;
eLibrary SPIN: 9817-5470;
e-mail: m.enaeva@mknc.ru

Karina K. Noskova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5734-0995>;
eLibrary SPIN: 1241-0195;
e-mail: k.noskova@mknc.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author