

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР

Л.Е. Комарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CURRENT ASPECTS OF CYTOLOGICAL SCREENING FOR CANCER OF THE CERVIX UTERI: A REVIEW

L.E. Komarova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

More than 500,000 cases of cervix uteri cancer are annually registered in the world. Almost half die within the first year due to its late diagnosis. In this connection, the early diagnosis of cancer is a challenge today.

Key words: cancer of the cervix uteri, risk group, human papillomavirus, screening

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. По данным ВОЗ, несмотря на успехи профилактических мероприятий, ежегодно в мире данная форма рака диагностируется более чем у 500 000 женщин, при этом почти половина больных умирает в течение первого года в связи с поздней диагностикой заболевания [1]. На долю РШМ ежегодно приходится около 10% всех зарегистрированных случаев рака в мире [2].

Риск заболеть РШМ выше в развивающихся странах и занимает 2-е ранговое место по сравнению с экономически развитыми странами, в которых данной форме рака отводится лишь 5-е место [3]. В Российской Федерации в 2006 г. было зарегистрировано 13 268 новых случаев РШМ и заболеваемость составила 12,7 на 100 000 женского населения. За период с 2001 по 2006 г. общий прирост заболеваемости РШМ достиг 8,9% [3]. Начиная с 1993 г. и по 2002 г. во многих странах сложилась неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет. За период 1993—2002 гг. в России прирост показателя заболеваемости у молодых женщин составил 150%, а уровень заболеваемости в возрастной группе старше 60 лет снизился на 21% [4]. По данным J. Ferlay и соавт. [5], в 2000 г. в странах Европы РШМ занимал 2-е место после рака молочной железы в возрастной группе женщин от 15 до 44 лет. В Великобритании, по данным 2003 г., пик развития инвазивного РШМ приходился на возрастную группу женщин от 30 до 44 лет, а пик возникновения цервикальной карциномы *in situ* — на возрастную группу от 20 до 34 лет. Так, в возрастной группе от 25 до 29 лет инвазивным РШМ заболели чуть более 100 женщин, а карцинома *in situ* выявлена у 5000. У женщин 30—36 лет РШМ был диагностирован у 250 пациенток, а карцинома *in situ* — приблизительно у 4600 [6]. В США в период с 1996 по 2004 г. в результате скрининга показатель заболеваемости РШМ и смертности от этого заболева-

ния среди всех этнических групп населения снижался на 3,7% ежегодно [7], и большинство опухолевых образований в настоящее время выявляется на преинвазивной стадии. Следует отметить, что за последние 20 лет у молодых белых женщин вырос показатель заболеваемости аденокарциномой шейки матки *in situ*, но это не привело к снижению частоты случаев развития инвазивных аденокарцином [8, 9]. Рост показателей заболеваемости аденокарциномой шейки матки у афроамериканских женщин происходит параллельно с увеличением их возраста, что свидетельствует либо о неэффективности скрининга, либо об иной этиологии заболевания [8]. В Дании увеличение охвата населения организованным цитологическим скринингом в период с 1943 по 2002 г. способствовало существенному снижению заболеваемости плоскоклеточной карциномой в возрастной группе старше 30 лет и инвазивной аденокарциномой — у женщин старше 40 лет. Однако скрининг не был столь эффективен для возрастной группы пациенток 20—29 лет и не повлиял на снижение заболеваемости плоскоклеточной карциномой шейки матки и аденокарциномой [10]. В России показатели заболеваемости и смертности при РШМ не имели существенных отличий в 2004 и 2006 гг. Так, заболеваемость в 2004 г. составила 12 на 100 000, в 2006 г. — 12,7, а показатели смертности не претерпели изменений — 5,1 на 100 000 женского населения [3]. Приведенные данные по России несколько выше при сравнении с данными США: 2002 г. — заболеваемость 8,7 на 100 000 (все расы), смертность — 2,5 [11].

За последние несколько десятилетий проведено множество эпидемиологических исследований, связанных с изучением факторов риска возникновения РШМ. Среди основных этиологических факторов развития РШМ и предраковых изменений эпителия шейки матки различной степени тяжести основными являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), а точнее — отдельные его ти-

пы, которые рассматриваются как высокоонкогенные [12, 13]. Среди других факторов риска отмечают раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров и курение. Является ли курение независимым фактором развития инвазивного РШМ, утверждать совсем непросто, так как существующая строгая корреляция между курением и воздействием онкогенных ВПЧ усложняет решение задачи о независимой роли курения в процессе канцерогенеза шейки матки. В исследовании A.S. Карен и соавт. [14] изучали содержание вещества континин (cotinine) в образцах сывороток 588 женщин с развившимся инвазивным РШМ. Континин является биологическим маркером воздействия табака. Одновременно анализировали наличие антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов, герпес-вирусу 2-го типа и *Chlamydia trachomatis*. Курение ассоциировано с риском возникновения плоскоклеточной карциномы шейки матки у женщин с ВПЧ 16-го и/или 18-го типа — серопозитивных злостных курильщиц (отношение рисков — ОР 2,6, 95% доверительный интервал 1,7—4,3). Авторы подтверждают мысль о том, что курение является независимым фактором риска развития РШМ у женщин, инфицированных онкогенными ВПЧ. Таким образом, обращается внимание на важность профилактических мероприятий по предотвращению возникновения РШМ у женщин, подвергающих себя воздействию табака [14]. Р.Е. Castle и соавт. [15] установили, что у женщин, выкуривающих одну или несколько пачек сигарет в день, в 4 раза больше вероятность возникновения онкологической патологии шейки матки по сравнению с некурящими. В работах бразильских ученых подчеркивается, что курение сигарет строго ассоциируется с развитием высокой степени злокачественности цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) среди курильщиц, риск возникновения которой нарастает параллельно продолжительности курения. Показатели распространенности ВПЧ высокого риска были существенно выше в группе курящих женщин по сравнению с некурящими. Степень тяжести интраэпителиальных поражений зависит от 2 основополагающих факторов риска: присутствия типов ВПЧ высокого риска и курения сигарет на данном этапе. Скорее всего в своем воздействии на организм женщины эти факторы тесно взаимосвязаны, что говорит о вероятности их синергического воздействия среди курящих женщин [16]. По результатам ряда исследований A.L. Coker и соавт. [17] сделали вывод о том, что пассивное курение в значительной степени ассоциируется ($p < 0,05$) с возникновением плоскоклеточного интраэпителиального образования высокой степени злокачественности (ОР 2,2) и низкодифференцированным плоскоклеточным интраэпителиальным образованием (ОР 1,4). Активное

и, возможно, пассивное курение могут играть роль важных ко-факторов в развитии интраэпителиальных неоплазий высокой степени злокачественности у ВПЧ-положительных женщин высокого риска. ВПЧ являются причиной развития многих заболеваний, включая рак и/или предопухолевые образования шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и полового члена у мужчин, а также генитальные кондиломы [18].

РШМ — это форма злокачественных новообразований, для выявления которой существует система профилактических осмотров. Заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, но при этом имеет распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, возможности для дальнейшей верификации диагноза и современные методы эффективного лечения. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого роста на момент установления диагноза. В России в 2006 г. высокие показатели запущенности РШМ отмечены в 38,9% случаев [3]. В 2006 г. в результате проведения профилактических осмотров населения РШМ был обнаружен в 28,3% наблюдений от числа вновь выявленных больных, а на стадии *in situ* — только в 16,7% [3]. Для сравнения: в Англии в 2003 г. было зафиксировано > 20 000 случаев карциномы *in situ*, что приблизительно в 10 раз превышает число диагностированных инвазивных форм РШМ [6]. Анализ показателей активной выявляемости злокачественных новообразований и особенно визуальных локализаций в большинстве случаев свидетельствует о полном отсутствии современных профилактических и скрининговых программ для всех категорий здорового населения. Всестороннее изучение проблемы ранней диагностики РШМ, проводившееся во многих научных центрах мира, подтвердило точку зрения о необходимости совершенствования методов профилактики и развития скрининговых программ. На протяжении более 50 лет основным способом борьбы с новообразованиями шейки матки являлся и продолжает оставаться цитологический скрининг женского населения. Тем не менее скрининговые программы по профилактике РШМ не совсем оправдали надежды на полномасштабное снижение заболеваемости от данной патологии [19]. Существующая стратегия профилактики РШМ в основном ориентирована на скрининг без учета различных факторов риска. В соответствии с данными пресс-релиза ВОЗ (1996) РШМ относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [20]. Внедрение в практику цитологического скрининга современных методов выявления ВПЧ свидетельствует о более глубоком понимании проблемы профилактики РШМ [21].

РШМ — это одно из немногих онкологических заболеваний, развитие которого можно предупредить путем выявления предраковых состояний цервикального эпителия на ранних стадиях. Цитологический скрининг РШМ следует рассматривать как мероприятие, направленное на первичную профилактику рака, т.е. профилактическое. Сегодня в мире накоплен огромный опыт проведения программ цитологического скрининга, показывающий, что внедрение цитологического скрининга позволило радикально снизить заболеваемость РШМ.

Один из главных вопросов цитологического скрининга — периодичность его проведения — тесно связан с проблемой охвата женского населения мероприятиями скрининга. Продуманное соотношение параметров периодичности и охвата населения определяет не только научно-практический успех, но и произведенные финансовые затраты, т.е. стоимость—эффективность программы. При условии реализации цитологического скрининга на постоянной основе прерывается патогенетическая цепочка предрак — рак, в результате чего можно достичь значительного снижения показателей заболеваемости РШМ. Цитологический скрининг прежде всего является профилактическим, а не диагностическим мероприятием по отношению к РШМ. Цитология дает возможность выявить те изменения эпителия шейки матки (дисплазия, преинвазивная карцинома), которые на 3—5 лет и более предшествуют развитию РШМ.

В США внедренный в практику цитологический тест (Pap smear), разработанный Papanicolaou (1940), способствовал уменьшению заболеваемости РШМ в последующие 50 лет на 75% [22]. В России в период с 1980 по 1992 г. была также отмечена устойчивая тенденция к снижению заболеваемости РШМ, составившая 37,1% [23]. Относительная защита цитологического мазка зависит от времени с момента взятия последнего отрицательного мазка и числа мазков, она остается высокой в течение 3 лет, а затем ослабевает. Наличие ≥ 3 отрицательных мазков дает наибольшую защиту [24, 25].

Во многих европейских странах удалось достичь высоких показателей охвата населения, но нигде не было получено 100% охвата населения цитологическим скринингом (см. таблицу) [26].

Цитологический скрининг эффективен для той части женщин, которая регулярно принимает в нем участие. При проведении скрининга встречаются ограничения, связанные с чувствительностью и специфичностью используемых методов [27]. Так, цитологический скрининг менее эффективен при выявлении аденокарциномы шейки матки, которая составляет 10% всех случаев цервикального рака [28, 29]. Это объясняется тем, что аденокарцинома локализуется выше по ходу цервикального канала и методами скрининга данную форму рака трудно охватить. Эффективность скрининга для РШМ в настоящее время достигла плато, о чем свидетельствует тот факт, что 40 женщин ежедневно умирают от данной формы рака [5]. Несмотря на ряд научных успехов в изучении механизмов канцерогенеза, разработке методов ранней диагностики, проведении профилактических мероприятий, РШМ остается одной из важнейших проблем онкологии.

Революционным вкладом в решение проблемы возникновения РШМ явилось открытие Н. Zur Hausen [30], идентифицировавшего ДНК папилломы человека в тканях РШМ. Авторами открытия было доказано, что ВПЧ высокого риска — 16-го и 18-го типов является этиологическим фактором развития ЦИН 1—3-го типа (CIN 1—3) и РШМ. Папилломавирусная инфекция гениталий служит этиологическим фактором ежегодного возникновения 0,5 млн новых случаев РШМ во всем мире. Значимость открытия этиологической роли ВПЧ в развитии неопластических изменений нельзя не оценить. Знание непосредственной причины процесса трансформации явилось толчком к поиску возможности вакцинации от данной группы вирусов.

Географическая распространенность РШМ варьирует и зависит от таких факторов, как соци-

Эффективность цитологического скрининга РШМ в странах Западной Европы

Страна	Возраст участниц скрининга	Интервал между раундами скрининга (годы)	Пациентки, регулярно принимавшие участие в скрининге, %	Смертность на 100 000 (0—65+)	Заболеваемость
Финляндия	30—60	5	93	1,8	4,3
Великобритания	20—64	3—5	83	3,1	8,3
Швеция	23—60	3—5	83	3,1	8,2
Бельгия	25—64	3	58	3,4	9,4
Нидерланды	30—60	5	77	2,3	7,3
Дания	23—59	3	75	5,0	12,6

ально-экономические условия в отдельно взятой стране, степень развития здравоохранения, образовательный ценз, организация программ скрининга. Согласно накопленным эпидемиологическим сведениям, встречаемость ВПЧ в здоровых популяциях в различных этногеографических регионах имеет определенные отличия. Большинство исследователей отмечают разнообразие типов папилломавирусов, выявленных в каждой отдельно взятой популяции [31]. Во всем мире можно выделить 15 наиболее часто встречающихся высокоонкогенных типов папиллом человека: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66. Наиболее высокая частота развития ВПЧ 16-го типа обнаружена в Северной Африке, 18-го — в Южной Азии, 31-го — в Центральной и Южной Америке [32]. В странах Европы ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов ассоциируют с возникновением в 75% случаев генитальных образований и приблизительно в 50% наблюдений развитие ВПЧ-ассоциированных новообразований шейки матки связывают с ВПЧ 6-го и 11-го типов [5]. Установлено, что серотипы 16 и 18 в совокупности определяют в 71% случаев РШМ в мире [32]. Инфекция ВПЧ имеет широкое распространение и у подавляющего числа женщин проходит транзитивно. Иногда у инфицированных женщин возникают дисплазии шейки матки, которые чаще регрессируют и только 1% их переходит в рак [33]. Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов обуславливает развитие многостадийного процесса, результатом которого являются генетические и эпигенетические нарушения клеток эпителия шейки матки, что приводит к опухолевой прогрессии [33—35]. Молекулярно-биологические исследования служат прямыми методами выявления ВПЧ-инфекции и обладают значительно более высокой чувствительностью при сравнении с цитологическим исследованием. Наиболее высокую чувствительность имеет метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), при котором теоретическим пределом распознавания является 1 геномная копия на 100 000 клеток [36]. Стараниями ученых разработана ПЦР-тест-система, с помощью которой можно проверить биологический материал одновременно на наличие 14 типов ВПЧ. Такая система получила название «мультипраймерной» [37]. Этиологическая роль папилломавирусной инфекции в развитии РШМ подтверждена международными исследованиями, включающими анализ ПЦР в 1000 образцах тканей инвазивных карцином шейки матки, полученных из 22 стран. По результатам Лионского агентства (IARC, 2004), в 98% случаев возникновения РШМ в мире отмечено всего 13 типов ВПЧ. Наиболее онкогенными являются вирусы 16-го и 18-го типов, встречающиеся в 67—93% случаев развития РШМ. Типы 6

и 11 ответственны за возникновение 80—90% генитальных кондилом [18, 38]. Ежегодно в странах Европы выявляется около 250 000 новых случаев генитальных кондилом, и 65% из них встречаются у женщин моложе 25 лет [39, 40]. По данным эпидемиологических исследований, развитие значительного большинства опухолевых образований шейки матки обусловлено типами ВПЧ высокого риска, но до 15% случаев цервикальных раков имеют отрицательные результаты тестирования на наличие ВПЧ. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей, как правило, более агрессивных, могут возникать без участия данной группы вирусов [41].

После открытия причинно-следственной связи между онкогенными штаммами ВПЧ и развитием РШМ возникла потребность в новых подходах к разработке эффективных мероприятий по предупреждению возникновения данной патологии и борьбе с ней.

Как же на современном этапе должна строиться защита женского населения от предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки? Прежде всего это повышение эффективности программ скрининга, что напрямую связывают с увеличением охвата женского населения периодическими обследованиями, и активная иммунизация против ВПЧ-инфекции для предупреждения процесса инфицирования и развития предраковых изменений различной степени тяжести и РШМ. Клинические испытания противовирусной вакцины по предотвращению РШМ и кондилом продемонстрировали хорошие результаты и не наблюдавшуюся ранее в истории вакцинации эффективность против инфекционных генитальных заболеваний [19]. Вакцинация, направленная на предотвращение развития ВПЧ-инфекций, вызывающих цервикальный рак (ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов), открывает новые возможности снижения заболеваемости и смертности от данной формы рака, а также от других заболеваний, вызванных этой же группой вирусов, но по поводу которых программы скрининга не проводятся. Вакцинация против папилломавирусной инфекции человека обеспечивает первую линию защиты (первичная профилактика) от РШМ и предопухолевых заболеваний. Скрининг является второй линией защиты (вторичная профилактика), которая способствует раннему обнаружению предопухолевой патологии шейки матки, вызванной типами ВПЧ. Необходимо подчеркнуть, что вакцина является только профилактическим, а не терапевтическим препаратом, поэтому наиболее эффективной считается вакцинация девочек до начала половой жизни. Антивирусная защита значительно выше у подростков до 16 лет. В настоящее время имеется специфическая таргетная вакцина Gardasil против 4 ти-

пов ВПЧ, действующих на здоровье человека, разработанная в компании «Merck & Co». Вакцина относится к классу генно-инженерных, состоит из смеси в определенных долях вирусоподобных частиц типов 6, 11, 16 и 18, имеющих сходство с натуральными вирусами, но не обладающих патогенными свойствами. Иммунной системой организма они воспринимаются как натуральные вирусы, и в контакте с иммунной системой начинает формироваться иммунный ответ. Длительность защиты, по имеющимся данным, составляет не менее 5 лет, но уже доказано, что при этом образуются клетки иммунологической памяти [42]. В идеале следует вакцинировать людей до момента их контакта с вирусом и желательно добиваться широкого охвата населения вакцинацией. В настоящее время рекомендуется обязательная вакцинация девочек от 9 до 12 лет. Что касается мальчиков, то пока нет твердой установки о необходимости вакцинации, но в отдельных странах рекомендовано включить вакцину в календари иммунопрофилактики [43]. Вакцина показала 100% эффективность в ЦИН1, развитие которой имеет отношение к вирусам ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Кроме того, вакцина оказывает клиническое действие на снижение предопухолевых образований влагалища [43]. Однако женщины в возрасте от 16 до 26 лет, имеющие доказательства инфицированности одним или более из 4 типов ВПЧ, могут надеяться на высокий уровень защиты против остальных типов вирусов ВПЧ, вызывающих развитие неоплазий. Было проведено исследование, в которое вошли 5388 женщин в возрасте от 16 до 24 лет, протестированные с помощью ПЦР и серологически на присутствие 4 типов ВПЧ. Из числа включенных в исследование 27% женщин были позитивны, по крайней мере, к одному типу ВПЧ, и только 0,15% — ко всем 4 типам (6, 11, 16 и 18) [44].

К сожалению, самый распространенный метод диагностики патологии шейки матки — Пап-мазок — не совсем совершенен. По результатам метаанализа в среднем чувствительность Пап-теста при определении интраэпителиальной неоплазии или инвазивного РШМ составляет 51%, а данные по специфичности метода варьировали от 86 до

100% [45, 46]. Еще одним слабым звеном в цитологическом скрининге является высокая доля ложноотрицательных мазков, что в большинстве случаев можно объяснить субъективностью оценки специалистов при описании мазка [45]. Роль и значимость цитологического метода в скрининге РШМ, безусловно, сохраняется, но выявить все случаи предраковых изменений шейки матки не всегда удастся. По данным L. Kotaniemi-Talonen и соавт. [47], первичный скрининг на ВПЧ с цитологической составляющей позволяет диагностировать большее число интраэпителиальных неоплазий по сравнению с традиционным скринингом. В значительном числе случаев выявлены дисплазии средней степени тяжести, что свидетельствует о наличии проблемы гипердиагностики, так как в большинстве случаев данный вид дисплазий регрессирует. По данным S. Kulasingam и соавт. [48], тестирование на ВПЧ обладает более высокой чувствительностью, но более низкой специфичностью по сравнению с цитологическим скринингом. В отдельных случаях, например, при значительных интервалах между раундами скрининга или случайным скринингом, альтернативой может стать тестирование или скрининг на ДНК ВПЧ. Это вполне оправданный шаг и особенно для женщин репродуктивного возраста. Один «дважды отрицательный» результат на Пап-тест и на ДНК ВПЧ указывает на высокую прогностическую гарантию против риска развития в будущем ЦИН 3 по сравнению с тремя последовательно повторяющимися отрицательными результатами Пап-теста. Такие данные позволяют сделать перерыв между раундами скрининга на 3 года и больше для этой группы женщин с минимальным риском [49]. В настоящее время перспективность цитологического скрининга рассматривается в неразрывном союзе с тестом на ДНК ВПЧ, а в дальнейшем предполагается проведение тестирования на ДНК ВПЧ в группе женщин с отрицательными результатами цитологического метода [50]. В обозримом будущем цитологический скрининг РШМ по-прежнему будет играть ведущую роль даже с учетом новой эры профилактической вакцинации против ВПЧ [51].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. IARC Cancer Base No5. Version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.
2. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year. The global picture. Eur J Cancer 2000;37(8):4—66.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина 2008;2(19):прил 1.
4. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004.
5. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC Cancer Base No 5, Version 1.0. Lyon, France: IARC press, 2001.
6. UK National office of Statistics: <http://www.statistics.gov.uk/Statbase/isdata.set.asp?vink=9096-last> accessed on 01.05.06
7. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2004 Mortality. Atlanta (GA): department of Health and Human Services, Centers Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2007.

8. Wang S.S., Sherman M.E., Hildesheim A. et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer* 2004;100(5):1035–44.
9. Sherman N.E., Wang S.S., Carreon J. et al. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005;103(6):1258–64.
10. Kyndi M., Frederiksen K., Kruger K. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943–2002). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):106–11.
11. National Cancer Institute United States Cancer Statistic: 2002 Incidence and Mortality.
12. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1–5.
13. Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
14. Kapeu A.S., Luostarinen T., Jellum E. et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A Nested Case-Control Study within Nordic Biobanks.
15. Castlehttp P.E.://www.imaginis.Com/cervical-cancer/news/news2.09.03.asp
16. Roteli-Martins C.M., Panetta K., Alves V.A. et al. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Act Obstet Gynecol Scandinav* 1998;77(6):678.
17. Coker A.L., Bond S.M., Williams A. et al. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2002;26(2):121–8.
18. Wieland U., Pfister H. Papillomavirus in human pathology. Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In *Human Papilloma Virus: A clinical atlas*. Gross, Barrasso eds. Ulstein Mosby, 1997. p. 1–18.
19. Monsonogo J. Prevention of cervical cancer (II): Prophylactic HPV vaccination, current knowledge, practical procedures and new issues. *Press Med* 2007;36(7–8):1150–1.
20. WHO. Press Release, 1996; 47.
21. Baay M.F., Verhoeven V., Avonts D. et al. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health* 2004;1:145–9.
22. Castle P. Cervical cancer: epidemiology and prevention. NCI summer curriculum in cancer prevention. July 2 through 27, 2007 Module 4-Screening and Early Detection.
23. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и стран СНГ в 1992 г. М., 1994.
24. Pettersson F., Naslund I., Walker B. Evaluation of the effect of papanicolaou screening in Sweden: record linkage between a central screening registry and the national cancer registry. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scient Public 1986;(76):91–105.
25. Macgregor J.E., Moss S., Parkin D.M. et al. Cervical cancer screening in North-East Scotland. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scient Publicat 1986;(76):25–36.
26. Quinn M., Babb P., Jone J. et al. Effect of screening on incidence and mortality from cancer of cervix in England: Evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904–8.
27. Mc Croy D.C., Matchar D.B., Bastian L. et al. Evaluation of cervical cytology, evidence report (technology assessment No5) Prepared by Duke University Contract No.290-97-0014 AHCPR Publications No.299-EO101, 1999.
28. Renshaw A.A., Mody D.R., Lozano R.L. et al. Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:153–7.
29. Bray F., Carstensen B., Moller H. et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarc Prev* 2005;14:2191–9.
30. Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2(5):342–50.
31. Richardson H., Pintos J., Franco E. et al. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sex Transm Dis* 2000;27:79–86.
32. Молчанов Д. Вирус папилломы человека и рак шейки матки: уникальная взаимосвязь и вызов современной медицине. *Здор Укр* 2007;(1):3.
33. Баджиева Б.А. Генетическая нестабильность и аллельный полиморфизм у больных с дисплазиями и раком шейки матки, вызванными персистенцией ДНК вируса папилломы человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
34. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе рака шейки матки. *Совр онкол* 2003;5(1):7–10.
35. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом. *Биохимия* 2000;65:79–91.
36. Ponten J., Adami H.O., Bergstrom R. et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995;60(1):1–26.
37. Минкина О. Цитология против рака. 9 мес 2005;(8).
38. Judson P.L., Habermann E.B., Baxter N.N. et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018–22.
39. Sexually transmitted infections quarterly report. Anogenital warts and HPV infection in England and Wales. *CDR week* 2001;11(35).
40. Source: Health Protection Agency: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_a_z/hiv_and_sti/epidemiology/sisludest05.htm
41. Cox J.T. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9(1):1–37.
42. Olsson S.E., Villa L., Costa R. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 5/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931–9.
43. Gardasil. Summary of Product characteristics. Human papillomavirus & related genital diseases. Questions & Answers, 2007. p. 57.
44. Garland S.M., Wheeler C.M., Peterz G. et al. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl Med* 2007;1928–43.
45. Myers E.R., McGrory D.C., Subramanian S. et al. Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol* 2000;96(5 Pt 1):645–52.
46. Nanda K., Mc Grory D.C., Myers E.R. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systemic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810–9.
47. Kotaniemi-Talonen L., Anttila A., Malila N. et al. Screening with primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008;Jan 7 (Epub ahead of print)
48. Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation of human papillomavirus in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288 (14):1749–57.
49. Lörincz A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Pulica Mex* 2003;45(Suppl 3):5376–87.
50. Naucleer P., Ryd W., Tornberg S. et al. Efficacy of HPV DNA test with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):88–99.
51. Syrjänen K. New Concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(3):205–21.