

Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы)

В.И. Новик

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Виктор Иванович Новик viknov@list.ru

В статье освещены дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки: использование жидкостной цитологии и автоматизированных скрининговых устройств, скрининг вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, организационные вопросы скрининга и подготовки кадров.

Ключевые слова: скрининг рака шейки матки, жидкостная цитология, автоматизированные системы скрининга, скрининг вируса папилломы человека высокого онкогенного риска

Для цитирования: Новик В.И. Дискуссионные вопросы цитологического скрининга рака шейки матки (обзор литературы). Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(2):63–71.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-63-71



Controversial issues in cytological screening for cervical cancer (literature review)

V.I. Novik

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

This article discusses the controversial issues of cytological screening for cervical cancer, including the use of liquid-based cytology and automated screening systems, high-risk human papillomavirus testing, and organizational issues of screening and staff training.

Key words: cervical cancer screening, liquid-based cytology, automated screening systems, high-risk human papillomavirus testing

For citation: Novik V.I. Controversial issues in cytological screening for cervical cancer (literature review). Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(2):63–71. (In Russ.).

Прошло уже 70 лет с начала осуществления программ цитологического скрининга рака шейки матки (РШМ). Работы румынского патолога Бабеса (А.А. Babes, 1927) и американского исследователя Папаниколау (G.N. Papanicolaou, 1928, 1940) показали, что цитологический метод исследования является очень чувствительным в диагностике предрака и начального преклинического РШМ. Предполагалось, что если с помощью этого простого и дешевого метода обследовать всех женщин (“screening” (англ.) — просеивать через сито), можно выявить больных с предраком и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить развитие у них инвазивных форм рака (вторичная профилактика рака). Первая программа цитологического скрининга РШМ была организована и начала осуществляться в канадской провинции Британская Колумбия с 1949 г. Затем программы цитологического

скрининга начали проводиться в других странах: в 50-х годах — в США, Китае; с начала 60-х годов — в СССР, Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, Англии; с начала 70-х годов — в Германии, Бразилии и других странах мира [1–3].

С самого начала программы цитологического скрининга планировались как социальные программы, финансируемые государством, конечной целью которых является снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения доли больных с его запущенными формами. Результаты проведения многих скрининговых программ оправдали эти ожидания. Так, в канадской провинции Британская Колумбия через 35 лет проведения цитологического скрининга отмечалось снижение заболеваемости РШМ и смертности от него на 80 и 75 % соответственно [4], в китайской

провинции Шанхай после 32 лет проведения цитологического скрининга заболеваемость РШМ снизилась на 98 % [5]. В СССР в результате проведения организованного и контролируемого скрининга в системе медицинских учреждений Октябрьской железной дороги за 20 лет (с 1965 по 1984 г.) заболеваемость инвазивным РШМ снизилась с 31,6 до 8,1 случая на 100 тыс. женщин (на 74,3 %), соотношение инвазивного и преинвазивного РШМ изменилось с 2:1 в 1964 г. до 1:4 в 1984 г. [6]. Однако при включении цитологического скрининга РШМ в национальные системы здравоохранения во многих случаях утрачивался элемент организации скрининга и контроля за его проведением, что являлось основной причиной снижения его эффективности. В СССР после создания централизованных цитологических лабораторий и включения цитологического скрининга в систему ежегодных профилактических осмотров населения (приказ Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976) была создана система выборочного, спорадического (опортунистического) скрининга, которая оказалась недостаточно эффективной. Такая же система скрининга сохраняется в России до сих пор.

При сравнении различных стратегий скрининга в разных странах мира эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) установили, что эффективность цитологического скрининга прямо пропорциональна широте охвата скринингом женского населения, тогда как периодичность проведения скрининга не имеет такого большого значения [7]. В странах, где проводится хорошо организованный контролируемый скрининг, доля охвата женского населения, подлежащего исследованию, достигает 75, 80 и даже 90 % и эффективность скрининга очень высока, тогда как при проведении неконтролируемого скрининга доля охвата женщин не превышает 30–35 %. При такой низкой частоте участия женщин в скрининге трудно рассчитывать, что он может оказать существенное влияние на снижение показателей заболеваемости и смертности от РШМ [3].

Другим фактором, снижающим эффективность цитологического скрининга, является недостаточная чувствительность цитологического исследования в некоторых лабораториях. По данным разных авторов, она составляет от 66 до 83 %. В большинстве случаев (70–90 %) причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования, в других случаях (10–30 %) — ошибочная интерпретация цитологических данных.

С начала 2000-х годов большое распространение во многих странах, в том числе в России, получил метод жидкостной цитологии (ЖЦ) при проведении скрининга РШМ. Наиболее известными и распространенными системами ЖЦ в настоящее время являются

ThinPrep™ (Hologic, США) и SurePath™ (BD and Company, Нидерланды, США). По данным ряда авторов, при использовании ЖЦ в 3–10 раз сокращается количество неинформативных мазков по сравнению с традиционным методом цитологического исследования (ТЦ) [8–12]. Это объясняют тем, что при ТЦ при нанесении мазка на предметное стекло только небольшая часть цитологического материала оказывается на стекле, остальной материал выбрасывается со шпателем или цитошеткой, тогда как при ЖЦ кончик цитошетки помещается в вialу с фиксирующей транспортной средой и весь материал доставляется в цитологическую лабораторию. Однако в конечном итоге для приготовления цитологического препарата используется лишь небольшая часть суспензии клеток, и после обработки клетки размещаются на площади стекла в виде круга диаметром 13–20 мм. Остальная часть суспензии клеток может храниться в течение 4 нед при комнатной температуре или 6 мес в холодильнике, и теоретически из нее можно приготовить еще до 15 препаратов, но в большинстве случаев такая возможность не реализуется, так как при скрининге более чем у 90 % женщин атипические клетки в мазках не обнаруживаются и такие вialы с остаточной суспензией подлежат утилизации. При микроскопическом исследовании часто оказывается, что в мазке, взятом традиционным методом, имеется больше групп и пластов атипических клеток, чем в препарате, приготовленном по методу ЖЦ, в котором из-за фиксации в жидкости клетки имеют меньшие размеры и часто располагаются на стекле в виде трехмерных структур. Такие препараты труднее оценивать.

В вышеприведенных сообщениях не указано, какие инструменты использовались для получения цитологического материала при сравнении ТЦ и ЖЦ. При использовании одинаковых инструментов различий в информативности полученных препаратов не отмечено [13]. Было показано, что наиболее информативный материал получают при раздельном сборе материала с экзо- и эндоцервикса с помощью шпателя и щетки Cyto-Brush с нанесением биологического материала на разные стекла (совпадение результатов цитологического метода с гистологическим составляет 96 %), менее информативный материал — с помощью щеток Cervex-Brush и Cervex-Brush Combi (совпадение результатов цитологического метода с гистологическим — 70 %) [13, 14]. Большое значение имеет уровень подготовки и навыков персонала, осуществляющего забор материала. Подбор инструментов для сбора образцов должен определяться типом зоны трансформации, размером наружного зева и анатомическими особенностями шейки матки.

Многие авторы не нашли существенных различий в чувствительности и специфичности метода ЖЦ и ТЦ [8, 11–13, 15–18]. Некоторые авторы отмечают, что ЖЦ

имеет большую чувствительность в выявлении поражений с низкой степенью атипии, но не поражений с высокой степенью атипии по сравнению с ТЦ и более низкое предсказательное значение в связи с увеличением доли случаев с неясной цитологической атипией (ASCUS) [19]. Отмечается также довольно высокая (32 %) частота ложноположительных цитологических заключений [20]. При переходе на ЖЦ необходима дополнительная подготовка цитологов [13].

Из вышесказанного видно, что ЖЦ не имеет существенных преимуществ перед ТЦ. К недостаткам ЖЦ следует отнести необходимость приобретения дорогостоящего громоздкого оборудования, увеличение стоимости расходных материалов, увеличение площади для хранения расходных материалов, виал с образцами и пробирок, необходимость их утилизации, увеличение времени подготовки препарата, более трудоемкий скрининг [9]. При сравнении расчетной стоимости проведения скрининга в Московской области с помощью ТЦ и ЖЦ (BD SurePath без BD FocalPoint) оказалось, что скрининг с использованием ЖЦ обойдется в 10 раз дороже, чем обычный традиционный скрининг. На практике при проведении в Московской области скрининга на базе ЖЦ за 2,5 года выделенных средств хватило для охвата лишь 3 % женщин, подлежащих скринингу [21]. Конечно, затраты на проведение ЖЦ можно было бы уменьшить при использовании других систем пробоподготовки или отечественных аналогов, однако в любом случае они будут в 2–3 раза больше, чем при ТЦ, о чем можно судить при сравнении тарифов на исследования, представляемых в платных лабораториях, таких как Helix и др. Поэтому метод ЖЦ не вписывается в требования, предъявляемые экспертами ВОЗ для проведения популяционного скрининга, согласно которым скрининговый метод должен быть простым, дешевым и массовым (охват целевой группы не менее 80–90 %), и не соответствует их представлениям о том, что стратегия цитологического скрининга должна основываться на наиболее рациональном размещении имеющихся всегда ограниченных ресурсов для достижения максимальной эффективности скрининга [6]. Без учета накопленного ВОЗ опыта, изложенного во многих методических рекомендациях, без радикальных мер, направленных на создание организованного, контролируемого скрининга с учетом всех ресурсов и экономических затрат, едва ли можно достичь приемлемых результатов в уменьшении заболеваемости и смертности от РШМ и поддержании этих показателей на низком уровне.

В такой большой стране, как Россия, организованный цитологический скрининг РШМ целесообразно создавать на отдельных территориях, в которых имеются канцер-регистры, с учетом эпидемиологической обстановки, местных этнических и финансовых

условий, а также сложившейся медицинской и лабораторной практики. Это относится также к способам окраски цитологических препаратов [22]. Исторически сложилось так, что при организации цитологических лабораторий и подготовке кадров в 60-х годах прошлого века в СССР, а затем в России основными красителями цитологических препаратов были гематоксилин и эозин и азур-эозиновые красители, тогда как в западных странах главным образом применялась окраска по Папаниколу. Все эти красители с успехом были использованы и при проведении цитологического скрининга РШМ, ни один из них не имеет существенных преимуществ. Для специалиста-цитолога наиболее приемлема та окраска, к которой он привык при выработке критериев дифференциальной цитологической диагностики. Поэтому странным является требование приказа Минздрава РФ № 124н от 13.03.2019 о запрете использования при цитологическом скрининге других способов окраски цитологических препаратов, кроме окраски по Папаниколу, тем более что эту окраску Папаниколу разработал специально для гормональной кольпоцитологии, которой занимался всю жизнь, а затем этот метод окрашивания был автоматически перенесен на другие разделы онкоцитологии, в том числе на скрининг РШМ (Пап-тест). При проведении цитологического скрининга окраска по Папаниколу не является оптимальной, так как степень атипии эпителиальных клеток определяется не по состоянию их цитоплазмы, а по увеличению размеров ядер и степени интенсивности их окрашивания. Поэтому более приемлемой, простой и экономичной является окраска препаратов гематоксилином и эозином (нет необходимости раскрашивать цитоплазму клеток в разные цвета). При окраске азур-эозиновыми красителями часто плотные пласты и комплексы эпителиальных атипических клеток закрашиваются очень интенсивно, без дифференциации ядра и цитоплазмы, что весьма затрудняет правильную оценку цитологических картин [22].

По рекомендациям ВОЗ (2010 г.) цитологическому скринингу подлежат женщины в возрасте 25–65 лет, при этом в возрасте 25–49 лет периодичность скрининга составляет 3 года, для женщин 50 лет и старше — 5 лет. Для женщин старше 65 лет скрининг не требуется, если результаты 2 предыдущих исследований были отрицательными [23]. На практике это означает, что ежегодному скринингу должны подвергаться женщины в возрасте 25, 28, 31, 34, 37, 41, 44, 47, 50, 55, 60, 65 лет, что обеспечивает автоматическое обновление контингента женщин, подлежащих исследованию, для достижения более полного охвата. При планировании организованного скрининга с учетом эпидемиологической обстановки и местных условий на данной территории возрастные границы и периодичность скрининга могут меняться в ту или другую сторону.

Если на данной территории отмечаются высокие показатели заболеваемости раком тела матки, цитологический скрининг РШМ можно было бы дополнить скринингом рака эндометрия у женщин 45 лет и старше с эндокринно-обменными нарушениями, относящихся к группам риска, проводя у них параллельно с взятием мазков из шейки матки и цервикального канала аспирацию материала из полости матки [24].

Низкая чувствительность цитологического исследования в диагностике предрака и РШМ послужила поводом для дополнения цитологического скрининга параллельным выявлением у обследуемых женщин вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска (ВР) в режиме котестирования или даже первичного скрининга ВПЧ-ВР с последующим цитологическим исследованием женщин с положительным тестом на ВПЧ-ВР. Такие экспериментальные исследования на протяжении нескольких лет проводились в некоторых странах параллельно с обычным популяционным цитологическим скринингом РШМ. При котестировании у обследуемых женщин берут мазки из шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования и одновременно забирают материал для исследования на ВПЧ-ВР. При использовании ЖЦ это удобно проводить из одной пробы. Для определения ВПЧ-ВР, в том числе ВПЧ 16-го и 18-го типов, используются многие методы, из которых наиболее распространенными и чувствительными считаются Digene Test (метод гибридного захвата НС-II) и ВПЧ-тест Cobas фирмы Roche. Женщины, у которых выявляются в мазках атипичические клетки или имеется положительная проба на ВПЧ-ВР, отправляются на углубленное обследование (кольпоскопия, биопсия). При этом затраты на проведение такого двойного скрининга значительно увеличиваются. Более экономичным считается первичный скрининг ВПЧ-ВР с последующим цитологическим исследованием при положительной пробе на ВПЧ-ВР. Например, если ВПЧ-ВР выявляется у 30 % женщин, подлежащих скринингу, необходимость проведения цитологического исследования уменьшается в 3 раза. У женщин с отрицательным тестом на ВПЧ-ВР межскрининговый интервал может быть увеличен до 5 или даже, по данным некоторых авторов, до 8–10 лет. При этом, конечно, не исключается возможность заражения ВПЧ-ВР после получения отрицательного теста и развития злокачественного процесса в такой большой межскрининговый период.

Многочисленные исследования, проведенные в странах Европы и Северной Америки, показали, что первичный ВПЧ-скрининг имеет большую чувствительность в выявлении женщин с CIN2⁺ и CIN3⁺, но меньшую специфичность, особенно для женщин в возрасте до 35 лет, по сравнению с цитологическим скринингом [25–29]. Согласно обновленным между-

народным рекомендациям по скринингу РШМ эксперты US Preventive Services Task Force (USPSTF) рекомендуют начинать скрининг в возрасте 21 года с интервалом в 3 года до достижения 29 лет с помощью цитологического метода исследования, при этом они указывают, что нет клинически значимых различий между ЖЦ и ТЦ. У женщин в возрасте 30–65 лет рекомендуется проводить скрининг каждые 3 года при помощи цитологического исследования или каждые 5 лет с помощью определения ВПЧ генотипов высокого риска, или каждые 5 лет путем определения ВПЧ в комбинации с цитологическим обследованием [30]. По мнению экспертов USPSTF, первичный ВПЧ-ВР-скрининг, но не котестирование, позволяет выявить большее количество случаев CIN3⁺ по сравнению с цитологическим скринингом, однако обе эти ВПЧ-стратегии демонстрируют высокую частоту ложноположительных результатов и требуют проведения большего количества кольпоскопических исследований, чем цитология, что может привести к избыточному лечению пациенток, которое им не показано [31]. Многие вопросы могут быть решены лишь при проведении дальнейших исследований, в том числе проспективных [32, 33]. Возможно, те случаи CIN3⁺, которые были пропущены при цитологическом исследовании, но выявлены при углубленном обследовании женщин с положительной пробой на ВПЧ-ВР, могли бы быть обнаружены при последующих раундах цитологического скрининга все еще в стадии CIN3 или микроинвазивного рака. Это связано с биологическими особенностями развития РШМ. Так, по данным ВОЗ, продолжительность прогрессирования слабой и умеренной дисплазии (CIN1–2) до выраженной дисплазии и карциномы *in situ* (CIN3) составляет 3–8 лет, CIN3 до микроинвазивного рака – 10–15 лет, микроинвазивного рака до распространенного РШМ – еще 10–15 лет [34]. Поэтому судить об эффективности скрининга РШМ можно лишь через 20–25 лет, когда не будут выявляться инвазивные формы рака, развитие которых было остановлено на более ранних этапах малигнизации. В настоящее время организованный популяционный цитологический скрининг в большинстве стран мира остается основной базовой формой скрининга РШМ, доказавшей свою эффективность.

На этапе углубленного обследования выявленных при первичном скрининге пациенток с цитологической атипией в учреждениях, где планируется лечение больных, проводится повторное взятие материала из шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования, желательно с пересмотром препаратов, исследованных при первичном скрининге, с целью уточнения степени атипии клеток и установления цитологического диагноза. Больных с выраженной дисплазией (CIN3⁺) отправляют на кольпоскопию с последующим взятием материала

для гистологического исследования (прицельная биопсия, выскабливание цервикального канала, конизация и др.). Больных со слабой и умеренной дисплазией (CIN1–2), а также с атипией неясного значения (ASCUS) приглашают для повторного цитологического исследования через 6–12 мес. Применение консервативного лечения в этот период с использованием противовоспалительных, противовирусных, иммуностимулирующих препаратов может привести к полному регрессу цитологических проявлений дисплазии [35]. Возможно также применение менее агрессивных методов деструкции атипического эпителия, таких как лазерная деструкция «ацетобелых» пятен при кольпоскопии, криодеструкция и др.

Во многих исследованиях проводилась оценка использования как дополнительного метода иммуноцитохимического маркера p16^{INK4a}/Ki-67, который определяет дисрегуляцию клеточного цикла и наличие трансформирующей ВПЧ-инфекции, у пациенток с CIN1–2 и ASCUS с положительной пробой на ВПЧ-ВР [36–42]. Было показано, что этот маркер может быть использован для определения риска выявления или развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени и РШМ с большей чувствительностью и специфичностью, чем тестирование ВПЧ и цитология, хотя в некоторых случаях трудно оценивать результаты исследования [39]. Положительное двойное окрашивание цитоплазмы и ядер клеток в этом тесте выявляется с различной частотой по мере нарастания клеточной атипии: в 18,4 % случаев – при нормальной гистологии, в 54 % – при CIN1, в 81 % – при CIN2, в 93,3 % – при CIN3, в 71,4 % – при аденокарциноме, и в 95,2 % – при плоскоклеточном раке [40]. Положительный результат пробы на p16^{INK4a}/Ki-67 способствует значительному улучшению специфичности и прогнозирования развития CIN2⁺ у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), однако объективное индивидуальное прогнозирование такого течения заболевания невозможно на основании только одной этой пробы [42]. Остается неясным, свидетельствует ли положительная проба на p16^{INK4a}/Ki-67 о том, что запущенный процесс злокачественной трансформации клеток является необратимым, или возможна регрессия после проведенного терапевтического лечения.

Следует отметить, что первичный скрининг ВПЧ-ВР имеет лишь косвенное отношение к скринингу РШМ, так как хотя ВПЧ-ВР и является этиологическим фактором, но далеко не всегда приводит к развитию РШМ. Так, распространенность ВПЧ в женской популяции составляет до 70–80 %, тогда как выявляемость выраженной дисплазии и РШМ – всего 0,2–5,0 %. Цитологический скрининг имеет другое качественное

содержание, так как непосредственно способствует выявлению различных стадий предопухолевых процессов и РШМ. На этапе углубленного обследования выявленных больных цитологическое исследование может существенно дополнить результаты гистологического исследования биопсийного и операционного материала при диагностике различных стадий дисплазии. Как цитологический, так и гистологический материал может оказаться неинформативным, и не всегда цитологический диагноз CIN3, не подтвержденный при гистологическом исследовании, является гипердиагностикой. На нашем материале при проведении денситоморфометрических исследований было показано, что в 56 (12 %) наблюдениях из 468 неподтверждение цитологического диагноза карциномы *in situ* шейки матки при гистологическом исследовании было связано не с ложноположительными цитологическими заключениями, а с установлением гистологического диагноза по неинформативному материалу [3, 43]. Разработанная нами упрощенная методика денситоморфометрии при использовании цитологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином вместо переокрашивания их по Фельгену для определения плоидности ДНК, и компьютерной программы «ВидеоТест Морфология 5.2» («АргусСофт», Россия) позволила уточнить наиболее информативные критерии для дифференциальной цитологической диагностики CIN1–2 от CIN3 [44, 45]. Эта методика может быть полезной в сложных случаях проведения дифференциальной цитологической диагностики и при расхождении данных цитологического и гистологического исследований.

Вскоре после организации и начала проведения цитологического скрининга выяснилось, что визуальный отбор цитологических препаратов на нормальные и патологические является ответственной, утомительной процедурой, требующей специальной подготовки персонала, и хорошо было бы заменить его на автоматизированный скрининг с помощью каких-нибудь сканирующих устройств, проводящих анализ микроизображений, с целью снижения стоимости исследования и повышения его качества. Шестидесятилетняя история попыток решить эту задачу хорошо описана в некоторых публикациях [46, 47]. Автоматизированные системы для скрининга РШМ развивались по мере совершенствования компьютерной техники.

Первая коммерчески доступная автоматизированная скрининговая система PAPNET появилась в 1992 г. Она была разработана для исследования традиционных мазков после просмотра их цитотехниками с целью контроля качества, но также и для первичного скрининга, и основывалась на комбинации традиционной алгоритмической обработки морфометрических данных и новой технологии нейронных сетей. Это самообучающееся устройство работало совместно с цитотехником; после

автоматического анализа препарата, в котором выявлена клеточная атипия, цитотехнолог мог просмотреть на экране монитора и оценить 128 полей зрения с наиболее атипичными клетками. Высокая стоимость устройства ограничила его применение.

Следующая генерация автоматических скрининговых устройств имела преимущество более дешевой и совершенной компьютерной технологии для создания продуктов, которые вытеснили PAPNET с рынка и продолжают доминировать на нем до сих пор. Устройство ThinPrep Imaging System (Imager) фирмы Hologic появилось на рынке в 2004 г. Оно основано на использовании ЖЦ для приготовления и анализа цитологических мазков. Imager использует соответствующий алгоритм для анализа отдельных клеток и клеточных групп при измерении морфометрических и денситометрических параметров цитоплазмы и ядер клеток. После сканирования всего препарата идентифицируются 22 поля зрения, содержащие наиболее атипичные клетки, которые цитотехнолог может просмотреть с помощью роботизированного микроскопа. Если клетки расценены как нормальные, дальнейший просмотр прекращается. При выявлении атипичных клеток хотя бы в 1 поле зрения цитотехнолог пересматривает весь препарат. Использование этого полностью автоматизированного устройства способствовало повышению производительности и чувствительности скрининга.

Параллельно этой системе фирма Becton and Dickinson разработала свою оригинальную систему ЖЦ SurePath с автоматическим модулем FocalPoint GS Imaging System, которая была одобрена FDA США для применения в 2001 г. Подобно Imager, FocalPoint после сканирования цитологических препаратов представляет для просмотра цитотехнологу 10 полей зрения с атипичными клетками и 1 поле зрения с железистыми клетками для контроля того, что мазок был взят из зоны трансформации. Также весь мазок ранжируется в терминах риска степени атипии.

Сравнительные исследования этих 2 систем автоматизированного скрининга и обычного скрининга, проведенные в Англии [48], Австралии [49] и Шотландии [50], показали, что автоматизированный скрининг дает выигрыш в увеличении производительности исследования, но не в увеличении его чувствительности.

Более совершенную систему ЖЦ (BestPrep) и автоматизированную интерактивную систему анализа изображений цифровых слайдов (BestCyte Cell Sorter) как устройства для первичного скрининга предложила фирма CellSolutions LLC (США) [51]. В новой системе, в отличие от предыдущих, сканер создает цифровое изображение всего слайда и для визуального просмотра доступны не отдельные поля зрения, а галереи изображений как отдельно расположенных атипичных клеток, так и их групп.

Недавно появилось сообщение о разработке новой автоматизированной системы для цервикального цитологического скрининга CytoProcessor™ (Datexim, Франция), первой из новой генерации автоматических скрининговых систем, которая увеличивает чувствительность и имеет преимущество использования технологии виртуального слайда для упрощения рабочих процессов и сокращения времени обработки препарата [52, 53]. Для идентификации атипичных клеток среди десятков тысяч клеток в цитологическом препарате применяют технологию искусственного интеллекта. При сравнении этой системы с Imager установлено значительное увеличение диагностической чувствительности без изменения специфичности. При использовании CytoProcessor™ отмечено в 2,6 раза меньше ложноположительных ответов (1,5 % против 4 %) и в 1,5 раза меньшее время исследования 1 препарата. Могут быть исследованы препараты, приготовленные с помощью различных систем ЖЦ, а применение технологии цифровых виртуальных препаратов позволяет использовать CytoProcessor™ для удаленной диагностики. В России в настоящее время проходит апробация подобных систем с использованием цифровых виртуальных препаратов и искусственного интеллекта: Vision West Medica (совместно с Австрией) и «Мекос Ц2/Ц3».

Из представленных данных видно, что, несмотря на постоянное совершенствование автоматизированных скрининговых систем, в настоящее время нет таких устройств, которые могли бы заменить цитологов, принимающих участие в скрининге предрака и РШМ, хотя стремительное развитие компьютерных технологий и роботизации позволяет надеяться, что когда-нибудь появится недорогой робот «Цитотехник», которому можно будет доверять.

Попытка улучшить результаты цитологического скрининга путем применения ЖЦ и автоматизированных систем анализа изображений приводит к значительному удорожанию скрининга и ограничивает возможности максимального охвата скринингом женского населения. Использование вместе с обычным цитологическим скринингом или вместо него скрининга ВПЧ-ВР также значительно удорожает скрининг, в том числе за счет увеличения числа кольпоскопий и биопсий. С другой стороны, развитие государственных программ вакцинации против ВПЧ-ВР в рамках первичной профилактики РШМ является весьма перспективным и многообещающим направлением в борьбе против РШМ [54, 55]. Можно предполагать, что если такая программа получит большое распространение и будет успешной, то через 20 лет заболеваемость РШМ может снизиться до такого низкого уровня, что проведение цитологического скрининга РШМ может ограничиться лишь когортой женщин, которые не были вакцинированы против ВПЧ-ВР в подростковом или молодом возрасте.

Для повышения эффективности цитологического скрининга РШМ, помимо решения организационных проблем, обозначенных выше, необходимо обеспечить управляемость цитологическим скринингом с ведением компьютерного учета контингента женщин, подлежащих скринингу и прошедших его, мониторинг охвата скринингом женщин, прослеживание выявленных больных, взаимосвязь всех звеньев скрининга: гинекологов, цитологов, патогистологов и пр. Для этого необходимо включить в состав канцер-регистров подготовленных специалистов, способных проводить такую работу.

Для получения информативных мазков гинекологической службе необходимо просто соблюдать известные правила получения материала для цитологического исследования: брать мазки у женщин без всякой предварительной подготовки до проведения других манипуляций, не брать мазки во время месячных, не использовать лубриканты и т.д. Необходимо приобрести и использовать соответствующие инструменты и обеспечить обучение молодых специалистов.

Подготовка врачей-цитологов, принимающих участие в цитологическом скрининге, заслуживает особого внимания. Несмотря на то, что цитологический скрининг в нашей стране проводится с 70-х годов прошлого века после создания централизованных цитологических лабораторий, специальность «клиническая цитология», или «онкоцитология», до сих пор не получила официального признания. Цитологическим скринингом занимаются врачи клинической лабораторной диагностики, при первичной подготовке которых раздел цитологии занимает лишь небольшую часть программы обучения. Выделение клинической цитологии в отдельную специальность позволило бы значительно улучшить подготовку специалистов-цитологов с обеспечением достаточного времени для такой подготовки и включением в нее разделов по онкологии и патогистологии. Требуется также решения вопроса о соответствующей подготовке среднего медицинского персонала: цитотехников и цитотехников. В настоящее время это единственно возможный путь для существенного увеличения эффективности цитологического скрининга РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Новик В.И. Цитологический скрининг предрака и рака шейки матки (обзор). Вопросы онкологии 1990;36(12):1411–8. [Novik V.I. Cytological screening for pre-cancer and cancer (review). Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1990;36(12):1411–8. (In Russ.)].
- Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практическая онкология 2010;11(2):66–73. [Novik V.I. Cervical cancer screening. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2010;11(2):66–73. (In Russ.)].
- Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2012. 128 с. [Novik V.I. Screening for and differential cytomorphological diagnosis of cervical cancer. Saint Petersburg: Ladoga, 2012. 128 p. (In Russ.)].
- Anderson G.H., Benedet J.N., Le Riche J.C. et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: a review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985–1988. Obstet Gyn 1992;80(1):1–4.
- Dawang Y., Jufang Y., Shoufu X., Yixian L. Mass cytologic screening for cervical carcinoma in China: F report of 7735057 reported cases. Acta Cytol 1985;29:341–4.
- Миллер А.Б. Программы скрининга на рак шейки матки: организационные рекомендации. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1994. 66 с. [Miller A.B. Cervical cancer screening programs: organizational recommendations. Geneva: World Health Organization, 1994. 66 p. (In Russ.)].
- Деражне А.Б., Иока Н.М., Нисенбаум Г.Э., Фридман П.Ш. Двадцатилетний опыт профилактики рака шейки матки среди женщин, обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями Октябрьской железной дороги. Всесоюзный симпозиум «Ранняя диагностика, лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки и диспансеризации женского населения». Л., 1985. С. 84, 85. [Derazhne A.B., Ioka N.M., Nisenbaum G.E., Fridman P.Sh. Twenty-year experience in preventing cervical cancer in medical institutions of the Oktyabrskaya railway. Soviet Symposium "Early diagnosis and treatment of precancerous and neoplastic diseases of the cervix and preventive medical examinations of women". Leningrad, 1985. Pp. 84, 85. (In Russ.)].
- Sykes P.H., Harker D.Y., Miller A. et al. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. BJOG 2008;115(11):1375–81.
- Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. Пер. с англ. под ред. Н.И. Кондрикова. М.: Практическая медицина, 2009. 254 с. [Titmuss E., Adams C. Cervical cytology. Transl. from Eng. by N.I. Kondrikov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2009. 254 p. (In Russ.)].
- Минкина Г.Н. Цервикальный скрининг: меняем идеологию. Комбинированное тестирование в алгоритме цервикального скрининга. Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак 2013;4(15):55–9. [Minkina G.N. Cervical screening: changing the ideology. Combined testing in the cervical screening algorithm. Status praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodniy brak = Status praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility 2013;4(15):55–9. (In Russ.)].
- Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? Cytopathology 2013;4:254–63. DOI: 10.1111/cyt.12037.
- 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(4):50–60. [Savostikova M.V., Korolenkova L.I., Fedoseeva E.S., Pimenova V.V. Experience in using BD SurePath™ liquid-based technology for early diagnosis of and screening for precancerous and neoplastic cervical pathology in Rostov region. Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology 2018;4(4):50–60. (In Russ.)].
- Волченко Н.Н., Сушинская Т.В., Борисова О.В. и др. Сравнительный анализ традиционной и жидкостной цитологии мазков из шейки матки. Исследования и практика в медицине

- 2019;6(1):83–90. [Volchenko N.N., Sushinskaya T.V., Borisova O.V. et al. Comparative analysis of traditional and liquid-based cytology of cervical smears. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal* 2019;6(1):83–90. (In Russ.)].
14. Сушинская Т.В., Волченко Н.Н., Мельникова В.Ю., Тугулукова А.А. Эффективность цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки в зависимости от способа взятия материала. *Онкогинекология* 2017;3(23):51–9. [Sushinskaya T.V., Volchenko N.N., Melnikova V.Yu., Tugulukova A.A. Effectiveness of cytological diagnostics of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer depending on the method of specimen collection. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2017;3(23):51–9. (In Russ.)].
 15. Davey T., Darratt F., Irvig L. et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy of liquid-based versus conventional cancer cytology: a systematic review. *Lancet* 2006;367:122–32.
 16. Arbyn M., Bergeron Ch., Klinkhamer P. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167–77.
 17. Kituncharoen S., Tantbrirojn P., Niruthisard S. Comparison of unsatisfactory rates and detecton of abnormal cervical cytology between conventonal Papanicolaou smear and liquid-based cytology (Sure Path®). *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(18):8491–4. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.18.8491.
 18. Новик В.И., Владимиров А.В., Нефедова А.В., Красильникова Л.А. Сравнение результатов традиционной и жидкостной цитологии при проведении скрининга рака шейки матки. Тезисы 4-го Международного онкологического форума «Белые ночи 2018», 2018 г. С. 58. [Novik V.I., Vladimirova A.V., Nefedova A.V., Krasilnikova L.A. Comparing the results of traditional and liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Proceedings of the 4th International Cancer Forum "White nights 2018"*, 2018. P. 58. (In Russ.)].
 19. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. et al. Accuracy of liquid-based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening randomized controlled trial. *BMJ*;2007:1–7.
 20. Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. Реализация первичной и вторичной профилактики цервикального рака в областном центре патологии шейки матки. *Современные проблемы науки и образования* 2019;(4):42. [Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A. Implementation of measures for primary and secondary prevention of cervical cancer in a Regional Center for Cervical Pathology. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Current Problems of Science and Education* 2019;(4):42. (In Russ.)]. DOI: 10.17513/spno.29076.
 21. Безруков А.В., Мишукова А.А. К вопросу об организации цитологического скрининга на рак шейки матки (на примере Московской области). М., 2017. 24 с. [Bezrukov A.V., Mishukova A.A. Organization of cytological screening for cervical cancer (on the example of Moscow region). Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.)].
 22. Новик В.И. О методах окраски цитологических препаратов. *Новости клинической цитологии России* 2017;21(1–2):9–10. [Novik V.I. About staining methods for cytological smears. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii = News of Clinical Cytology in Russia* 2017;21(1–2):9–10. (In Russ.)].
 23. Комплексная борьба с раком шейки матки. Краткое практическое руководство. Всемирная организация здравоохранения, 2010. 278 с. [Comprehensive cervical cancer control. Brief practical guideline. World Health Organisation, 2010. 278 p. (In Russ.)].
 24. Новик В.И. Цитоморфологическая диагностика новообразований тела матки. СПб.: ООО ИПП «Ладога», 2014. 110 с. [Novik V.I. Cytomorphological diagnostics of uterine tumors. Saint Petersburg: Ladoga, 2014. 110 p. (In Russ.)].
 25. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
 26. Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T. et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One* 2015;10(3):e0119755. DOI: 10.1371/journal.pone.0119755.
 27. Anttila A., Kotaniemi-Talonen L., Leinonen M., Hakama M. et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma *in situ* in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010;340:c1804.
 28. Veijalainen O., Kares S., Kujala P. et al. Human papillomavirus test with cytology triage in organized screening for cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1220–7.
 29. Hashiguchi M., Nakao Y., Honda A. et al. What has changed since the introduction of human papillomavirus testing with the cytology-based cervical cancer screening system in Japan? A social experiment. *Acta Cytologica* 2019;63:385–90. DOI: 10.1159/000500190.
 30. Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320(7):674–86. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.
 31. Melnikow J., Henderson J.T., Burda B.U. et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(7):687–705. DOI: 10.1001/jama.2018.10400.
 32. Ogilvie G.S., van Niekerk D., Krajden M. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(1):43–52. DOI: 10.1001/jama.2018.7464.
 33. Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N. et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Dat System Rev* 2017;8:CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
 34. Cytologic screening in control of cervical cancer. Technical guidelines. Geneva: WHO, 1988. P. 52.
 35. Бахидзе Е.В., Архангельская П.А., Берлев М.В. Диагностика и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий. В кн.: *Рак шейки матки. Под ред. И.В., Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эхо-вектор, 2018. С. 104–139.* [Bakhidze E.V., Arkhangelskaya P.A., Berlev I.V. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In: *Cervical cancer. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Urmanceeva. Saint Petersburg: Ekho-vektor, 2018. Pp. 104–139.* (In Russ.)].
 36. Solares C., Velasco J., Alvares-Ruiz E. et al. Expression of p16/Ki-67 in ASC-US/LSIL or normal cytology with presence of oncogenic HPV DNA. *Anticancer Res* 2015;35:6291–6.
 37. Cheng-Chieh Ch., Lee-Wen H., Chyi-Huey B., Chin-Cheng L. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Ann Saudi Med* 2016;36(4):245–51. DOI: 10.5144/0256-4947.2016.245.
 38. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS Study results. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2015;123:373–81.
 39. Li Y., Lingyan F., Xubin L. et al. Review. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *Cancer* 2019;10(12):2654–60. DOI: 10.7150/jca.32743.
 40. Lu-Lu Y., Wen Ch., Xiao-Qin L. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and

- cancers: a multicenter study in China. *Oncotarget* 2016;7(16):21181–9.
41. White C., Bakhiet S., Bates M., Keegan H. et al. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: a 2-year prospective study. *Cytopathology* 2016;27:269–76. DOI: 10.1111/cyt.12317.
 42. Ziemke P., Marquardt K., Griessner H. Predictive value of the combined p16INK4a and Ki-67 immunocytochemistry in low-grade squamous intraepithelial lesions. *Acta Cytologica* 2014;58:489–94. DOI: 10.1159/000367838.
 43. Новик В.И. Верификация цитологического диагноза карциномы *in situ* шейки матки при расхождении его с гистологическими данными. *Вопросы онкологии* 2012;58(2):227–32. [Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical carcinoma *in situ* in patients with discrepant results of cytology and histology. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2012;58(2):227–32. (In Russ.)].
 44. Новик В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(3):24–30. [Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using analysis of microimages. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2019;15(3):24–30. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-2019-15-3-24-31.
 45. Новик В.И. Использование анализа микроизображений как метода уточняющей цитологической диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки. *Новости клинической цитологии* 2019;23(2):12–6. [Novik V.I. Analysis of microimages as a method of verifying cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Novosti klinicheskoy tsitologii = News of Clinical Cytology* 2019;23(2):12–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/1562-4943-2019-10202.
 46. Bengtsson E., Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med* 2014;2014:842037. DOI: 10.1155/2014/842037.
 47. Thrall M.J. Automated screening of Papanicolaou tests: A review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2018;47:1–8. DOI: 10.1002/dc.23931.
 48. Kitchener H.C., Blanks R., Dunn G. et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:56–64.
 49. Roberts J.M., Thurloe J.K., Bowditch R.C. et al. A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System. *Diagn Cytopathol* 2007;35:96–102.
 50. Palmer T.J., Nicoll S.M., McKean M.E. et al. Prospective parallel randomized trial of the MultiCyte ThinPrep® imaging system: the Scottish experience. *Cytopathology* 2013;24:235–45.
 51. Delga A., Goffin F., Kridelka F. et al. Evaluation of Cell Solutions BestPrep® automated thin-layer liquid based cytology Papanicolaou slide preparation and BestCyte® cell sorter imaging system. *Acta Cytol* 2014;58:469–77. DOI: 10.1159/000367837.
 52. Crowell E.F., Bazin C., Saunier F. et al. CytoProcessor™: A new cervical cancer screening system for remote diagnosis. *Acta Cytologica* 2019;63(3):215–23. DOI: 10.1159/000497111.
 53. Crowell E.F., Bazin C., Thurotte V. et al. Adaptation of CytoProcessor for cervical cancer screening of challenging slides. *Diagnostic Cytopathology* 2019;47:890–7. DOI: 10.1002/dc.24213.
 54. Farnsworth A. Screening for the prevention of cervical cancer in the era of human papillomavirus vaccination: an Australian perspective. *Acta Cytologica* 2011;55:307–12. DOI: 10.1159/000326956.
 55. Patel C., Brotherton J., Pillsbury A. et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018;23(41):1700737. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.

ORCID автора / ORCID of author

В.И. Новик / V.I. Novik: <https://orcid.org/0000-0001-5537-3670>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.