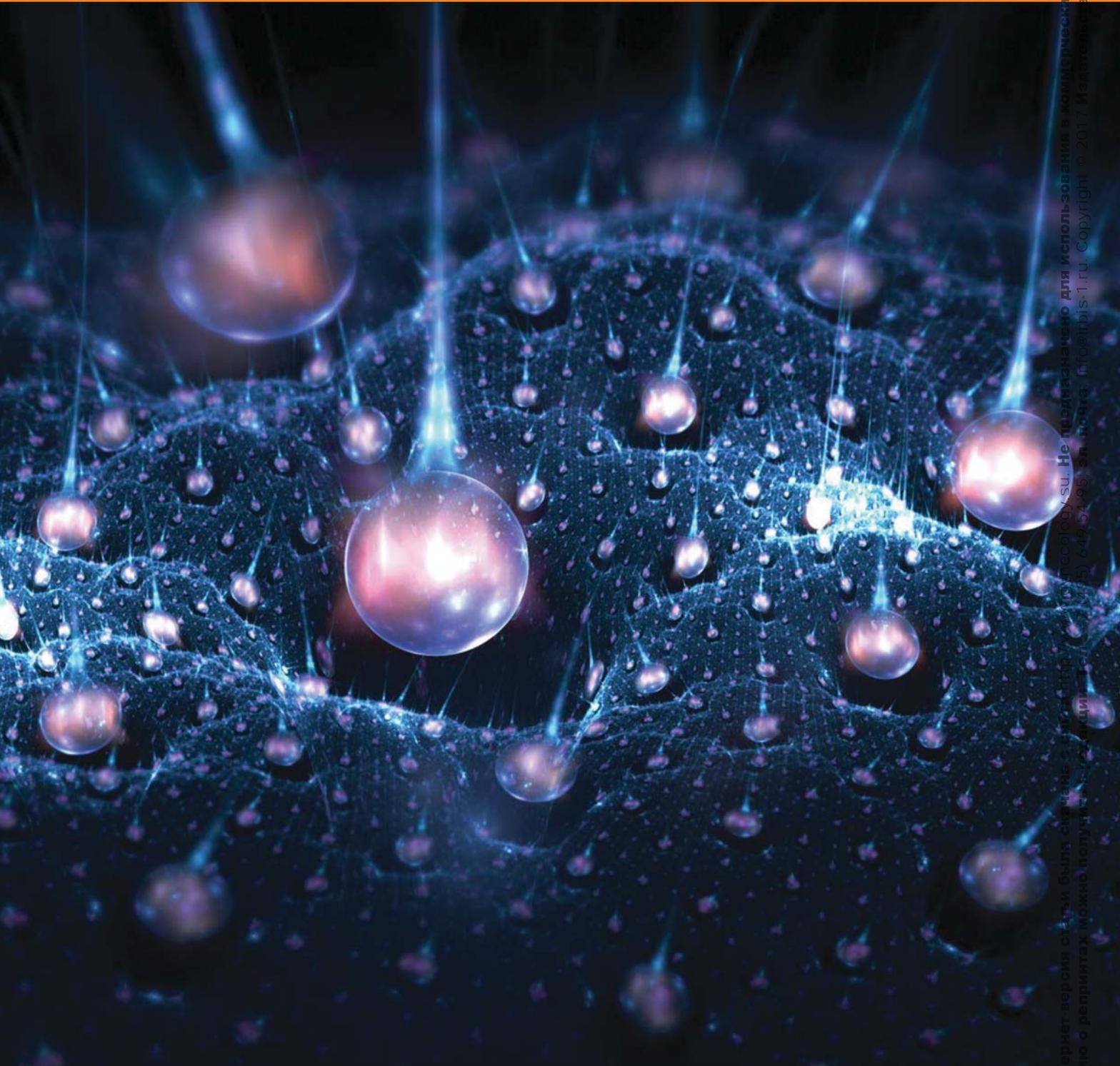


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 1

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

# ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОТ ТРАДИЦИОННОГО ПАП-ТЕСТА К КОМПЬЮТЕРНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Минкина Г.Н.

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

## Резюме

**Цель исследования** – на основании данных литературы проанализировать эволюцию цитологических технологий в цервикальном скрининге. **Материалы и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, представленных в Pubmed по данной теме и опубликованных за последние 15 лет. **Результаты.** Описана история создания и внедрения в клиническую практику теста по Папаниколау (ПАП-теста), предпосылки к появлению жидкостной технологии цитологического исследования. Дана сравнительная характеристика методов жидкостной цитологии «ThinPrep» и «SurePath», а также автоматизированных систем анализа. **Заключение.** Жидкостная цитология доказала свои преимущества и за последнее десятилетие заменила традиционный метод цитологического исследования в скрининговых программах многих стран мира. Технология «SurePath» в сочетании с автоматизированной системой анализа «FocalPoint» способствует повышению уровня выявления заболеваний, лабораторной продуктивности и позволит улучшить качество цервикального скрининга.

## Ключевые слова

Тест Папаниколау, жидкостная цитология, цервикальный скрининг.

Статья поступила: 18.01.2017 г.; в доработанном виде: 28.02.2017 г.; принята к печати: 22.03.2017 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 56-63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.

## CYTOLOGICAL SCREENING OF THE CERVICAL CANCER: FROM THE TRADITIONAL PAP-TEST TO COMPUTER TECHNOLOGIES

Minkina G.N.

FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia

## Summary

**Purpose** of studies – to analyze the evolution of cytological technologies in the cervical screening on the basis on the basis of the technical data. **Materials and methods.** The survey comprises the data of foreign and national articles,

published in Pubmed on the topic during last 15 years. **Results.** Describes the history of creation and clinical implementation of Papanicolaou test (PAP-test), prerequisites for the liquid technology of the cytological studies. The comparative characteristics of ThinPrep and SurePath liquid cytology method is given, as well as of automated analysis systems. **Conclusion.** The liquid cytology has proved its advantages and during the last decade replaced the traditional method of cytological studies in screening programs of many world countries. SurePath technology combined with the automated FocalPoint analysis system increases the disease intelligence level, the laboratory efficiency and allows to improve the cervical screening quality.

#### Key words

Papanicolaou test, liquid cytology, cervical screening.

Received: 18.01.2017; in the revised form: 28.02.2017; accepted: 22.03.2017.

#### Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

#### For citation

Minkina G.N. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (1): 56-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.

#### Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, Russia, 127473.  
E-mail: [minkinagn@mail.ru](mailto:minkinagn@mail.ru) (Minkina G.N.).

## Традиционная цитология

В настоящее время, даже после внедрения в клиническую практику ВПЧ-вакцинации, цитологическое исследование цервикагинальных мазков – метод Джорджа Папаниколау (ПАП-тест) – остается существенным компонентом стратегии профилактики рака шейки матки (РШМ).

Джордж Папаниколау (George Papanicolaou) разработал мазок с шейки матки – ПАП-тест, будучи ассистентом в анатомическом отделении Корнельского университета (США). Первоначально занимаясь изучением гормональных эффектов на вагинальные клетки, он обнаружил, что наличие аномальных клеток в вагинальном пуле является признаком раннего цервикального рака. Первое сообщение Папаниколау в 1928 г. было скептически принято медицинским сообществом, но он продолжил исследования и в сотрудничестве с доктором Гербертом Траутом (Herbert Traut), патологом гинекологического отделения Корнельского университета, в 1943 г. опубликовал первую рукопись о ПАП-тесте «Диагностика рака матки по вагинальным мазкам». С этих пор технология Папаниколау получила поддержку и признание. В 1945 г. Американское онко-

логическое общество (American Cancer Society) утвердило использование вагинального мазка как эффективного теста для профилактики РШМ, а в 1957 г. одобрило использование мазков с шейки матки в цервикальных скрининговых программах. Простая процедура, теперь широко известная как ПАП-тест, или ПАП-мазок, быстро стала золотым стандартом в скрининге цервикального рака [1].

Благодаря ПАП-тесту заболеваемость РШМ в США с середины 1960-х до середины 1980-х снизилась почти на 70%. В эти же годы программы скрининга с использованием ПАП-теста были инициированы и в ряде других стран [2]. В России цитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах впервые был использован в 1964 г. в Ленинградской области, а после создания централизованных цитологических лабораторий на основании приказа Минздрава СССР от 30.12.76 г. работа по цитологическому скринингу развернулась широким фронтом [3].

Традиционный ПАП-тест связывали со снижением смертности от цервикального рака во всем мире, и он был описан как «наиболее эффективный скрининго-

вый тест на рак, который когда-либо разрабатывался» [4]. Но этот тест имел 15-50% ложноотрицательный показатель (то есть частоту неудач в идентификации цервикального рака), был дорогим, субъективным и ненадежным [5]. Так, анализ результатов скрининга у 339 пациенток с гистологически подтвержденной карциномой *in situ* и инвазивным раком обнаружил, что 20% мазков, полученных в течение 1 года до диагноза, показали ложноотрицательные результаты [6]. Чувствительность ПАП-теста для поражений высокой степени, по опубликованным данным, колебалась в диапазоне 30-87% [7].

Качество цитологической диагностики зависит от многих причин: методики забора материала, его фиксации и окрашивания, методики просмотра препаратов, опыта цитолога и правильности интерпретации мазка. Только малая часть материала, полученного у пациентки, переносится на предметное стекло, большая – остается на инструменте для взятия образца. Неадекватный отбор проб из эндоцервикса, недостаточный захват зоны трансформации, плохо приготовленный неинформативный мазок, содержащий экссудат, кровь и скопления клеток – другие частые причины ошибок цитологической диагностики. Примерно две трети ложноотрицательных результатов традиционного ПАП-теста являются следствием неправильного забора материала или приготовления микроскопических препаратов [8].

Попытки избежать пропущенных случаев РШМ из-за подобных ошибок привели к разработке новых цитологических технологий, призванных снизить уровень ложноотрицательных мазков, повысить чувствительность и специфичность скрининга, улучшить адекватность ПАП-мазка и потенциально повысить лабораторную продуктивность. Эти новые технологии включают методы для улучшения качества и адекватности ПАП-мазка (жидкостная цитология (ЖЦ)/тонкослойный мазок) и методы для улучшения интерпретации ПАП-мазка (компьютерно-ассоциированный скрининг).

### Жидкостная цитология

Суть метода заключается в том, что материал, полученный с шейки матки, переносят не на стекло, как в случае традиционного мазка, а помещают во флакон со стабилизирующим раствором, который направляют в лабораторию. Стабилизирующий раствор обеспечивает полноценную фиксацию материала, защищает его от бактериальной контаминации и сохраняет морфологию и иммуноцитохимические свойства клеток в условиях, оптимальных для транспортировки и дальнейшего исследования. В лаборатории клеточную суспензию фильтруют или центрифугируют для удаления крови и инородных веществ и готовят стандартный цитологический препарат высокого качества, в котором клетки располагаются на предметном стекле равномерным тонким слоем

на небольшом участке, предназначенном для микрофотографирования.

Первой тест-системой для приготовления препаратов методом ЖЦ стал ThinPrep Pap Test (Hologic, США), в 1996 г. одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (US Food and Drug Administration – FDA) [9]. В 1999 г. была разработана и одобрена FDA вторая система для ЖЦ – SurePath Pap Test (Becton, Dickinson and Company – BD, США) [10]. Оба теста предназначены для замены традиционного ПАП-теста в скрининге на наличие атипичных клеток, цервикального рака или предшествующих поражений (интраэпителиальных поражений плоского эпителия низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) и интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesions – HSIL)), а также других цитологических категорий, определенных Терминологией Бетесда (The Bethesda System – TBS) [9-11].

Хотя в настоящее время существуют и другие системы для ЖЦ, в течение последнего десятилетия именно системы ThinPrep и SurePath заменили традиционный метод цитологического исследования в программах скрининга рака шейки матки во многих странах, таких как Дания, Нидерланды, Великобритания, США [12,13].

### ThinPrep Pap Test

При использовании системы ThinPrep (TP) материал с шейки матки собирают с помощью шпателя и/или цервикальной щетки, которые ополаскивают во флаконе, содержащем транспортную среду на основе метанола (PreservCyt), и утилизируют. Флакон маркируют и отправляют в лабораторию, где помещают в аппарат ThinPrep Processor, в котором посредством вакуумной фильтрации клетки отделяются от жидкости и переносятся на предметное стекло [9].

### SurePath Pap Test

Для SurePath (SP) Pap Test цервикальные цитологические образцы собирают с помощью специальной щетки со съемной головкой, которую помещают во флакон с консервирующей средой на основе этанола (SurePath Preservative fluid), таким образом сохраняя весь образец. Автоматическое приготовление тонкослойных препаратов выполняется аппаратом PrepStain Slide Processor с использованием процесса центрифугирования и осаждения клеточной суспензии через градиент плотности [10].

Системы ThinPrep и SurePath были одобрены FDA на основании лабораторных данных о 59,7 и 64,4% увеличении, соответственно, показателя выявления интраэпителиальных поражений плоского эпителия высокой степени и более (HSIL+) по сравнению со стандартными ПАП-мазками [14]. С тех пор большое

число дополнительных исследований, а затем и крупных, независимых мета-анализов было проведено по сравнению клинического использования ЖЦ и традиционного ПАП-мазка. Так, в одном из первых исследований TP, проведенном в трех скрининговых центрах, показано, что этот тест на 65% увеличил число диагнозов  $\geq$ LSIL и улучшил качество образцов ( $P < 0,001$ ) в сравнении с ПАП-тестом. Последующие исследования подтвердили эти данные [18,19], а более поздние продемонстрировали, что TP улучшил чувствительность в обнаружении железистых поражений/аденокарциномы [15].

SurePath Pap Test, в сравнении с традиционными ПАП-мазками, выполненными в тот же период времени, увеличил частоту выявления LSIL и HSIL на 47 и 116% соответственно [15]. В более позднем исследовании получены похожие результаты: увеличение уровня выявления клеток плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance – ASC-US), LSIL и HSIL на 75,1; 107,2 и 64,4% соответственно. Это исследование также продемонстрировало статистически значимое снижение (-58,4%) доли неудовлетворительных мазков для SP в сравнении с традиционным ПАП-тестом [16].

По данным Коллегии американских патологов (College of American Pathologists – CAP) в 2006 г. примерно 90% всех цитологических исследований в США осуществлялось с применением ЖЦ и большинство лабораторий использовали один или два FDA-одобренных метода в цитологическом скрининге [17]. Анализ свидетельствовал, что показатели ASC-US, как для SP (4,1%), так и TP (4,9%) были значительно выше, чем для традиционного ПАП-теста (2,4%). Средние показатели выявления LSIL для SP (2,5%) и TP (3,0%) также были значительно выше, чем для традиционного ПАП-теста (1,3%). Средние показатели HSIL были выше для TP (0,6%), чем для SP и традиционного ПАП-теста (оба – 0,3%). Средний показатель неудовлетворительных мазков был значительно меньше для SP (0,3%) в сравнении с TP и традиционным ПАП-тестом (1,1 и 1,0% соответственно). Из этого анализа ясно, что методы ЖЦ обеспечивают определенные преимущества по сравнению с традиционным ПАП-тестом, но две технологии ЖЦ отличаются между собой в их клинической характеристике [17].

### Сравнение методов ThinPrep Pap Test и SurePath Pap Test

Прямое сравнение ThinPrep Pap Test и SurePath Pap Test было проведено в ретроспективном исследовании, выполненном Keith V. Nance на базе 10-летних данных лаборатории муниципальной больницы (Северная Каролина, США) [14]. На протяжении этого периода методология, используемая в больнице, изменилась от 100% применения традиционных мазков до почти 100% применения жидкостных тестов. В лаборатории применялись оба жидкостных

метода: ThinPrep и SurePath. Результаты анализа показали, что жидкостные ПАП-тесты привели к повышению частоты обнаружения заболеваний, включая HSIL, по сравнению с традиционными ПАП-мазками ( $P < 0,0001$ ). Кроме того, SP был связан с более высокой частотой выявления HSIL, чем TP при соотношении шансов (OR), равном 1,37 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,71;  $P = 0,005$ ) и более высокой адекватностью образцов по сравнению с TP и традиционными ПАП-тестами ( $P < 0,0001$ ).

Чувствительность двух методов SurePath и ThinPrep может различаться ввиду различий в методике забора материала и приготовления препаратов.

Взятие образца – краеугольный камень в цитологии и гистологии. Это особенно верно для цервикальной цитологии. Имеется много доказательств того, что методы подготовки традиционных мазков могут привести к потере до 80% клеточного образца [14,18]. Жидкостная цитология была внедрена для устранения дефектов традиционной цитологии, в т.ч. потери клеточного материала. Однако доказано, что только помещение головки устройства для взятия пробы в стабилизирующий раствор (метод SurePath) обеспечивает сохранение 100% собранного материала, тогда как ополаскивание собирающего устройства и его последующая утилизация (метод ThinPrep) все еще могут привести к потере до 37% клеточного материала [18,19]. В исследовании Gilbert Bigras с соавт. показано, что даже при интенсивной процедуре ополаскивания не все клетки перемещаются в жидкость, что можно объяснить природой самого образца: смеси отдельных клеток и эпителиальных фрагментов, захваченных слизью. Эта слизь может застревать на собирающем инструменте и удерживать эпителиальные элементы, несмотря на процесс ополаскивания. Количество слизи и ее клейкость у женщин варьируют, что может объяснить огромную вариабельность в переносе клеток при стандартной процедуре ополаскивания. Поскольку эндоцервикальные клетки продуцируют слизь, они могут более прочно соединяться со слизью и, следовательно, менее легко переноситься при процессе ополаскивания. Однако когда собирающее устройство остается в жидкой среде, со временем, слизь может раствориться и освободить все клеточные элементы. А, значит, вероятность переноса аномальных клеток с образца на предметное стекло предположительно выше в случае применения метода SurePath [18].

Возникает вопрос, влияет ли большее число перенесенных клеток, особенно эндоцервикальных, на чувствительность теста? Данные литературы поддерживают положительный ответ на этот вопрос. Например, было показано, что эндоцервикальные клетки обнаружены значительно чаще в диспластичных мазках, чем в негативных. В другом исследовании на частоту диагноза интраэпителиальной неоплазии влияла адекватность образца из эндоцервикса. Наконец, было показано, что для традиционной цитологии

дополнительные мазки улучшают идентификацию дисплазии [18].

Негативно влиять на качество мазков может избыток крови, и жидкостная цитология разрабатывалась частично для решения этой проблемы. Однако методика ThinPrep отличается от SurePath. В исследовании Brenda J. Sweeney с соавт. показано, что процесс обогащения клеточной суспензии, используемый в системе SP, значительно лучше устраняет кровь, воспалительные клетки, продукты некроза и другие загрязняющие вещества, чем мембранная фильтрация методом TP. К сожалению, если образец содержит кровь, слизь, продукты воспаления или некроза, то этот посторонний материал может прикрепляться к мембране и препятствовать прикреплению клеток, что может привести к неудовлетворительным или менее достоверным образцам. Когда лаборатория, в которой выполнено исследование, перешла с технологии TP на SP, наблюдалось снижение доли неудовлетворительных мазков с 1,8% до 0,2% [20].

Крупное сравнительное исследование эффективности применения систем SurePath, ThinPrep и традиционной цитологии в качестве первичного метода исследования было проведено в Нидерландах в рамках национальной программы скрининга рака шейки матки. В течение последних 10–15 лет в большинстве голландских лабораторий произошла замена традиционной цитологии на жидкостные методы, такие как SP или TP. Kirsten Rozemeijer с соавт. провели оценку различий уровня выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) и рака шейки матки между системами SP и TP, а также традиционным методом цитологического исследования [13].

При использовании системы SurePath уровень выявления CIN I, CIN II и CIN III увеличился на 14%, 14% и 6% соответственно по сравнению с применением традиционной цитологии, используемой в качестве основного метода первичного исследования. Частота выявления рака шейки матки осталась на прежнем уровне. Уровень выявления CIN и более (CIN II+) увеличился на 8%. Применение системы ThinPrep в качестве основного метода исследования не оказало существенного влияния на уровень выявления CIN I, CIN II, CIN III или CIN II+. Уровень выявления рака шейки матки стал несущественно ниже. Полученные результаты, согласно выводам исследователей, указывают на то, что широкое применение SurePath в качестве первичного теста приводит к повышению вероятности выявления поражений CIN I и CIN II+. Поскольку только незначительная доля CIN I развивается в рак, повышенный уровень выявления CIN I зачастую связан с гипердиагностикой. В отличие от этого, CIN II+ связаны со значительным риском развития рака и потому чаще считаются клинически значимыми [13]. Авторы ставят вопрос, соответствует ли в действительности повышенная возможность выявления CIN II+ повышенной чувствительности в отношении прогрессирующих поражений?

Для определения различий в чувствительности SurePath, ThinPrep и традиционной цитологии в выявлении клинически значимых CIN в другом исследовании Kirsten Rozemeijer с соавт. сравнили уровни интервального рака (то есть цервикального рака, обнаруженного после негативного первичного мазка) в рамках голландской цервикальной скрининговой программы [21]. Интервальный цервикальный рак – рак, обнаруживаемый между профилактическими осмотрами, указывает на то, что новообразование или развивающийся очаг CIN II+ был не замечен при начальном скрининге. Увеличение количества случаев интервального рака свидетельствует о недостаточной эффективности применения того или иного скринингового теста.

Результаты исследования показали, что скорректированный риск интервального рака при использовании ThinPrep выше (OR 1,27 [ДИ 95% 1,07; 1,50]), а при использовании SurePath ниже (OR 0,89 [ДИ 95% 0,74; 1,05]) в сравнении с традиционной цитологией. Авторы пришли к заключению, что первичный скрининг с ThinPrep ведет к более высокому уровню интервального рака в сравнении с традиционной цитологией и SurePath, предполагая более низкую чувствительность в обнаружении клинически значимых CIN-поражений. Первичный скрининг с использованием SurePath ведет к снижению уровней интервального рака в сравнении с традиционной цитологией, предполагая, что чувствительность для выявления клинически значимых CIN-поражений, вероятно, выше [21]. Таким образом, результаты замены традиционного цитологического исследования на ЖЦ в качестве первичного теста зависят от применяемого метода ЖЦ.

### Автоматизированные системы анализа

Один из факторов, который может влиять на уровень ложноотрицательных ПАП-мазков – это идентификация и правильная интерпретация присутствующих в мазке аномальных клеток цитотехнологом. Мазок, покрывающий около 25×50 мм, обычно содержит несколько сотен тысяч клеток, из которых только малая часть может быть пре- (злокачественно) измененными. Время, необходимое для тщательного просмотра мазка, варьирует в зависимости от сложности образца, но в среднем составляет 5–10 мин. Существуют рекомендации, согласно которым, ввиду риска усталости, цитотехнолог должен работать не более 7 ч в день и анализировать не более 70 образцов [22]. Даже следуя этим рекомендациям, цитотехнологу приходится инспектировать три поля зрения в секунду в среднем и быть постоянно полностью сконцентрированным, чтобы не пропустить измененные клетки. Поэтому даже при использовании высококачественных методов пробоподготовки аномальные клетки могут быть нераспознаны.

Поскольку визуальный скрининг требует большой производительности, утомительный и дорогой в

плане трудозатрат, уже через десятилетие после всеобщего признания ПАП-теста появились предложения по автоматизированному скринингу посредством механизмов сканирования и анализа изображения. С тех пор большое число проектов было предпринято для развития скрининговых систем, задача которых – сделать скрининг более дешевым и более точным. Проблема оказалась сложнее, чем ожидалось и потребовалось более 40 лет, прежде чем появилась первая успешная коммерческая система [23].

В настоящее время каждый из производителей утвержденных технологий ЖЦ имеет собственную систему обработки изображений, такие как ThinPrep Imaging System (TIS) [24] и BD FocalPoint Guided Screening (GS) Imaging System (панель AutoPap Primary Screening System) [25]. Анализирующие системы контролируют адекватность препаратов, вероятность наличия в конкретном препарате измененных клеток и экономят время цитолога, позволяя ограничиться при просмотре только полями зрения, наиболее вероятно содержащими атипичные клетки.

ThinPrep Imaging System использует компьютерное формирование изображения и алгоритм для отбора 22 полей зрения, которые должны быть просмотрены цитотехнологом. Система BD FocalPoint GS сканирует все тонкослойные мазки, ранжирует результаты по вероятности наличия патологии и отбирает до 25% препаратов, которые оцениваются ниже порога опасности и могут быть архивированы без пересмотра. В каждом из оставшихся препаратов отмечаются 10 полей зрения высокого риска, подлежащих ручному скринингу, которые предъявляются цитологу с использованием автоматизированного предметного столика микроскопа. Среднее время прочтения слайда уменьшается на 66% [26].

Данные клинических исследований ThinPrep Imaging System и BD FocalPoint GS свидетельствуют о повышении уровня выявления заболеваний в сравнении с ручными скрининговыми методами. Так, исследования, выполненные в Северной Америке, Европе и Австралии, оценивающие ThinPrep Imager, продемонстрировали значительное повышение выявления цервикальных атипий (ASC-US, LSIL и HSIL), наряду с повышением продуктивности в сравнении с ручным прочтением препаратов [27,28].

Клинические данные для BD FocalPoint GS продемонстрировали хорошую чувствительность относительно цервикальных поражений различной степени тяжести, включая ASCUS/AGUS -85,4%; LSIL -98% и рак -100% (53). Результаты других исследований также свидетельствуют о статистически значимом превосходстве системы BD FocalPoint GS в обнаружении препаратов с HSIL+ (+19,6%) и LSIL+ (+9,8%) по сравнению с ручным скринингом [29]. В похожих медицинских испытаниях чувствительность системы визуализации ThinPrep в определении случаев LSIL+

и HSIL+ была ниже – 79,2 и 79,9% соответственно, в сравнении с чувствительностью системы визуализации GS – 86,1 и 85,3% соответственно [29].

### Жидкостная цитология и молекулярные тесты

Внедрение жидкостной цитологии вместо традиционного ПАП-мазка представляет интерес еще и с той точки зрения, что позволяет проводить дополнительные анализы, используя однократно полученную суспензию клеток и, прежде всего, проводить тестирование на присутствие типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска.

Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) ввиду высокой чувствительности, комбинированное тестирование (ПАП-тест + ВПЧ-тест) является предпочтительной скрининговой стратегией для женщин 30-65 лет в сравнении с одним ВПЧ-тестом или ПАП-тестом. Кроме того, ВПЧ-тестирование – это предпочтительный подход для определения тактики ведения женщин с цитологическим диагнозом ASC-US [30]. Подтверждающее ВПЧ-тестирование ('reflex' HPV testing) из остаточной жидкости исключает необходимость для женщины возвращаться в клинику для повторного забора образца и освобождает от 40 до 60% женщин с цитологическим диагнозом ASC-US от процедуры кольпоскопии [31]. Это сокращает число визитов, общее время обследования каждой пациентки и затраты на используемый расходный материал, то есть экономически выгодно [32].

### Жидкостная цитология в России

В России жидкостную технологию цитологического исследования впервые начали применять в 2003 г. в рамках совместных научных исследований кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ и кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО [33]. Результаты исследований, проведенных с использованием системы Cytoscreen (Hospitex, Италия), свидетельствовали о том, что чувствительность жидкостной цитологии в диагностике плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки значительно превышает аналогичные показатели традиционного цитологического исследования. Наряду с этим показано, что жидкостный цитологический образец может быть использован для ДНК-диагностики полного спектра урогенитальных инфекций и для бактериоскопии. Авторы предлагали комбинированную диагностику (тонкослойный цитологический мазок и ВПЧ-тестирование) с использованием единого жидкостного образца в качестве эффективного и рационального способа скрининга цервикальной неоплазии [34,35].

В настоящее время в России представлены несколько систем для ЖЦ, в т.ч. высокоэффективный BD SurePath Pap test, однако лишь некоторые лаборатории располагают автоматизированным оборудованием для всех диагностических этапов. В числе немногих – лаборатория «Гемотест», которая предоставляет клиницистам качественный расходный материал (виалы с консервирующей средой, цервикальные щетки Cervex-Brush) и проводит не только качественную пробоподготовку (BD PrepStain Slide Processor), но и компьютеризированный скрининг (BD FocalPoint GS). Крайне важно, что в лаборатории работают врач-цитологи с опытом работы в онкологии. Наряду с цитологическим исследованием, клеточный материал виалы используется в лаборатории для проведения молекулярно-диагностических исследований (ВПЧ-тестирования, определения маркеров неопластической трансформации).

Таким образом, жидкостная цитология – база, объединяющая все новые технологии, позволяющая действовать как в рамках стандартного протокола и опираться на испытанный морфологический метод, так и применять альтернативные тесты, позволяет архивировать набранный клеточный материал и использовать эти «банки данных» для отработки новых методик и режимов скрининга.

## Литература/References:

- Diamantis A., Magiorkinis E., Koutselini H. 50 years after the death of George Nicholas Papanicolaou (1883-1962): evaluation of his scientific work. *Acta Med Hist Adriat.* 2014; 12 (1): 181-8.
- What are the key statistics about cervical cancer? American Cancer Society Web site. <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>. Revised December 23, 2010. Accessed: 10.02.2011.
- Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2010; 11 (2): 66-73.
- Dehn D., Torkko KC., Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer.* 2007; 111 (1): 1-14.
- Cox T., Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct; 103 (1): 8-11.
- Koss LG. Cervical (Pap) smear. *New directions.* *Cancer.* 1993 Feb 15; 71 (4): 1406-12.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 1419-1444.
- Hartmann K., Hall S.A., Nanda K. et al. Systematic Evidence Review Number 25: Screening for Cervical Cancer. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/cervcancer.pdf>. Accessed: 10.02.2011.
- The ThinPrep 2000 System [package insert]. Marlborough, MA: Hologic, Inc; 2010.
- SurePath® Collection [product insert]. Franklin Lakes, NJ: Becton, Dickinson and Company; 2009.
- Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M. et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287: 2114-2119.
- Rask J., Lynge E., Franzmann M., Hansen B., Hjortebjerg A., Rygaard C. et al. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. *Int J Cancer.* 2014 May 1; 134 (9): 2168-79.
- Rozemeijer K., Penning C., Siebers AG., Naber SK., Matthijssse SM., van Ballegooijen M., 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 Jan; 27 (1): 15-25.
- Nance KV. Evolution of Pap Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. *Diagn Cytopathol.* 2007 Mar; 35 (3): 148-53.
- Gibb RK., Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4 (1): 2-11.
- Fremont-Smith M., Marino J., Griffin B. et al. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer.* 2004; 102: 269-279.
- Eversole G.M., Moriarty A.T., Schwartz M.R. et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 331-335.
- Bigras G., Malgorzata A.R., Lambercy J.M., Kunz B., Chatelain J.P., Reymond O., Cornaz D. Keeping collecting device in liquid medium is mandatory to ensure optimized liquid-based cervical cytologic sampling. *J Low Gen Tract Dis* 2003; 7: 168-174.
- Umana A., Dunsmore H., Herbert A., Jokhan A., Kubba A. Are significant numbers of abnormal cells lost on the discarded ThinPrep(R) broom when used for cervical cytology? *Cytopathology.* 2013; 24: 228-234.
- Sweeney B.J., Haq Z., Happel J.F., Weinstein B., Schneider D. Comparison of the effectiveness of two liquid-based

## Заключение

Жидкостная цитология представляет значительный прогресс в методологии цитологического исследования и является информативным методом скрининга заболеваний шейки матки. Технология SurePath обеспечивает наиболее репрезентативный образец из шейки матки для цитологического тестирования: стандартизирует забор как эндоцервикальных, так и экзоцервикальных клеток с помощью одного собирающего устройства (Cervex-Brush), обеспечивает полный перенос собранных клеток в виалу, устраняет перекрывающий материал (кровь, слизь, продукты воспаления). Технология SurePath минимизирует количество неадекватных препаратов и обнаруживает значительно больше интраэпителиальных поражений плоского эпителия, в т.ч. высокой степени. Технология SurePath обеспечивает резидуальный клеточный материал для дополнительного молекулярного тестирования на ВПЧ, другие ИППП и онкологические маркеры на цервикальный рак. Технология SurePath в сочетании с автоматизированной системой анализа FocalPoint повышает уровень выявления заболеваний и лабораторную продуктивность, таким образом, увеличивая преимущества скрининговой программы для сохранения здоровья.

- Papanicolaou systems in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. *Cancer*. 2006 Feb 25; 108 (1): 27-31.
21. Rozemeijer K., Naber S.K., Penning C., Matthijsse S.M., van Kemenade F.J., van Ballegooijen M. et al. Cervical cancer incidence after a negative smear: Comparing conventional cytology, ThinPrep and SurePath. Poster presented at the 15th World Congress of the international federation of Cervical Pathology and Colposcopy, London, 2014.
  22. Elsheitk T.M., Austin R.M., Chhieng D.F., Miller F.S., Moriarty A.T., Renshaw A.A. American society of cytopathology workload recommendations for automated pap test screening: Developed by the productivity and quality assurance in the era of automated screening task force. *Diagnostic Cytopathology*, 2013; 41 (2): 174-178.
  23. Bengtsson E., Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med*. 2014; 2014: 842037.
  24. Miller F.S., Nagel L.E., Kenny-Moynihan M.B. Implementation of the ThinPrep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory. *Diagn Cytopathol*. 2007; 35: 213-217.
  25. Cervical Cytology: BD FocalPoint™ GS Imaging System. Becton, Dickinson and Company Website. [http://www.bd.com/tripath/labs/fp\\_gs\\_system\\_process.asp](http://www.bd.com/tripath/labs/fp_gs_system_process.asp). Accessed: 10.02.2011.
  26. Bentz J.S. Liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn*. 2005 Nov; 5 (6): 857-71.
  27. Davey E., d'Assuncao J., Irwig L., Macaskill P., Chan SF., Richards A., Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*. 2007; 335: 31.
  28. Papillo J.L., St John T.L., Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36: 155-160.
  29. Wilbur D.C., Black-Schaffer W.S., Luff R.D., Abraham K.P., Kemper C., Molina J.T. et al. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov; 132 (5): 767-75.
  30. Saslow D., Solomon D., Lawson HW., Killackey M., Kulasingam S.L., Cain J. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 516-542.
  31. Wright TC. HPV DNA testing for cervical cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95 (1): 239-246.
  32. Felix J.C., Lacey M., Miller J.D., Lenhart G.M., Spitzer M., Kulkarni R. The Clinical and Economic Benefits of Co-Testing Versus Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening: A Modeling Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Jun; 25 (6): 606-16.
  33. Шабалова И.П., Минкина Г.Н., Касоян К.Т., Чепурная Ю.Ю., Амелюшкина В.А. Опыт применения жидкостной цитологии в диагностике поражений шейки матки. *Лаборатория*. 2003; 4: 6-7 / Shabalova I.P., Minkina G.N., Kasoyan K.T., Chepurnaya Yu. Yu., Amelyushkina V.A. *Laboratoriya*. 2003; 4: 6-7.
  34. Shipulina O., Minkina G., Kuevda D. Thin Prep cytology and high risk HPV real-time PCR in cervical cancer screening. *EUROGIN 2004. HPV Infection and Cervical Cancer Prevention. Priorities and New directions / International expert meeting*. France, Nice, 2004: 48.
  35. Минкина Г.Н., Минкина О.В., Шипулина О.Ю. Комбинированный скрининг генитальных инфекций и атипий цервикального эпителия с использованием системы CYTOSCREEN. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М. 12-15 октября 2004; 420-421 / Minkina G.N., Minkina O.V., Shipulina O.Yu. Kombinirovannyi skрининг genital'nykh infektsii i atipii tservikal'nogo epiteliya s ispol'zovaniem sistemy CYTOSCREEN. Materialy VI Rossiiskogo foruma «Mat' i ditya» [*Combined screening for genital infections and cervical epithelial atypia with CYTOSCREEN system. Proceedings of the VI Russian forum "Mother and Child" (in Russian)*]. Moscow. 12-15 October 2004; 420-421/

#### Сведения об авторе:

Минкина Галина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. Адрес: ул. Делегатская 20/1, Москва, Россия, 127473. Тел.: +7(499)1785971. E-mail: minkinagn@mail.ru.

#### About the author:

Minkina Galina Nikolaevna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE A.I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia. Address: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(499)1785971. E-mail: minkinagn@mail.ru.