



Статья посвящена памяти ветерана Казахстанской онкологической службы, основоположника клинической цитологии в Республике Казахстан, почетного президента Ассоциации клинических цитологов Казахстана, доктора медицинских наук, профессора Шибановой Азат Ильясовны.

УДК 614.2-616-006+64.011.44-07

## ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГА ЖЕНЩИН НА ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Шибанова А.И., Беламанова Л.Ж., Кошмагамбетова М.Ш.

Лаборатория цитологии КазНИИОиР,  
Городское патологоанатомическое бюро города Алматы, Казахстан

### ✓ Резюме

Рак шейки матки (РШМ) является одной из актуальных проблем современной онкогинекологии. По данным показателей заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в Республике Казахстан, рак шейки матки находится на передовых позициях и проведение скрининга рака шейки матки является одним из самых эффективных способов выявления предопухолевых и опухолевых поражений шейки матки.

Выборочный анализ (2008-2012 гг., 2013-2017 гг.) цитологического материала по скринингу на выявление рака шейки матки в РК свидетельствует, что с помощью цитологического метода впервые выявлено огромное количество женщин с диагнозами - рак шейки матки, ранняя форма рака шейки матки (карцинома *in situ*), внутриэпителиальные неоплазии (CIN I, CIN II, CIN III).

Согласно алгоритму обследования, женщины с диагнозом рак шейки матки и рак *in situ*, сразу направляются на специальное лечение. Однако, группа женщин с интраэпителиальной неоплазией CIN II, CIN III и положительных на HPV, остаются недостаточно обследованными.

Поэтому, предлагаемая авторами новая технология с определением p16/Ki-67, регистрация и мониторинг всех женщин, прошедших скрининг является следующим этапом для выявления ранних форм рака шейки матки.

**Ключевые слова:** Рак шейки матки, цитологический метод диагностики рака шейки матки, карцинома *in situ*, внутриэпителиальные неоплазии (CIN I, CIN II, CIN III), новая технология с определением p16/Ki-67, регистрация и мониторинг всех женщин.

## PROBLEMS OF ORGANIZATION AND WAYS TO INCREASE THE EFFICIENCY OF WOMEN'S SCREENING FOR DETECTION CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Shibanova A.I., Belamanova L.Zh., Koshmagambetova M.Sh.

Laboratory of Cytology KazNIIIOiR,  
City pathoanatomical bureau of Almaty city, Kazakhstan

✓ *Resume*

*Cervical cancer (CC) is one of the urgent problems of modern oncogynecology. According to the incidence and mortality rates from cancer in the Republic of Kazakhstan, cervical cancer is at the forefront and cervical cancer screening is one of the most effective ways to detect precancerous and neoplastic lesions of the cervix.*

*A selective analysis (2008-2012, 2013-2017) of cytological material for screening for cervical cancer in the Republic of Kazakhstan shows that a huge number of women with diagnoses of cervical cancer, an early form of cervical cancer were detected using the cytological method for the first time (carcinoma in situ), intraepithelial neoplasia (CIN I, CIN II, CIN III).*

*According to the examination algorithm, women diagnosed with cervical cancer and cancer in situ are immediately referred for special treatment. However, the group of women with intraepithelial neoplasia CIN II, CIN III and positive for HPV remains under-researched.*

*Therefore, the new technology proposed by the authors with the determination of p16/Ki-67, registration and monitoring of all women who have passed screening is the next step to detect early forms of cervical cancer.*

*Key words: Cervical cancer, cytological method for diagnosing cervical cancer, carcinoma in situ), intraepithelial neoplasia (CIN I, CIN II, CIN III), new technology with p16/Ki-67 detection, registration and monitoring of all women.*

## QOZOQISTON RESPUBLIKASIDA AYOLLARNING BACHADON BOYINI SAROTONI ANIQLASH UCHUN SKRININI TASHKIL QILISH MUAMMOLARI VA SAMARADORLIGINI ORTTIRISH YO'LLARI

Shibanova A.I., Belamanova L.J., Qoshmagambetova M.Sh.

KazNIIoR Sitologiya laboratoriysi,  
Qozog'iston, Olmaota shahar Patologik Anatomiq Byurosi

✓ *Rezyume*

*Bachadon bo'yni saratoni (CC) zamonaviy onkoginekologiyaning dolzarb muammolaridan biridir. Qozog'iston Respublikasida saraton kasalligi bilan kasallanish va o'lim darajasi bo'yicha bachadon bo'yni saratoni birinchi o'rinda turadi va bachadon bo'yni saratoni skriningi bachadon bo'yni saratoniidan oldingi va neoplastik shikastlanishlarini aniqlashning eng samarali usullaridan biridir.*

*Qozog'iston Respublikasida bachadon bo'yni saratoni skriningi uchun sitologik materialning selektiv tahlili (2008-2012, 2013-2017 yillar) shuni ko'rsatadiki, sitologik usuldan birinchi marta bachadon bo'yni saratoni tashxisi bilan og'rigan ayollarning ko'p soni, erta shakli. bachadon bo'yni saratoni (karsinoma in situ), intraepitelial neoplaziya (CIN I, CIN II, CIN III) aniqlandi.*

*Tekshiruv algoritmiga ko'ra, bachadon bo'yni saratoni va in situ saratoni tashxisi qo'yilgan ayollar darhol maxsus davolanishga yuboriladi. Biroq, CIN II, CIN III va HPV musbat intraepitelial neoplaziysi bo'lgan ayollar guruhi hali ham etarlicha o'rganilmagan.*

*Shuning uchun mualliflar tomonidan taklif qilingan yangi texnologiya p16/Ki-67 ni aniqlash, skriningdan o'tgan barcha ayollarni ro'yxatga olish va monitoring qilish bachadon bo'yni saratoniining erta shakllarini aniqlashning navbatdagi bosqichidir.*

*Kalit so'zlar: Bachadon bo'yni saratoni, bachadon bo'yni saratoni diagnostikasining sitologik usuli, karsinoma in situ), intraepitelial neoplaziya (CIN I, CIN II, CIN III), p16/Ki-67 aniqlash, ro'yxatga olish va barcha ayollarni kuzatish bilan yangi texnologiya.*

### Актуальность

Рак шейки матки (РШМ) является одной из актуальных проблем современной онкогинекологии. По данным показателей заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в Республике Казахстан, рак шейки матки находится на передовых позициях и проведение скрининга рака шейки матки является одним из самых эффективных способов выявления предопухолевых и опухолевых поражений шейки матки [1]. Согласно принятой государственной программы, скрининг рака шейки матки в Республике Казахстан проводится с 2008 года [2].



В мире придается большое значение скринингу женщин на выявление ранних форм рака шейки матки, который проводится на высоком технологическом уровне с определением биомаркеров для изучения трансформации неоплазии в ранние формы рака [3,4,5,6,].

### Зачем нужна программа скрининга?

- Предраковые поражения шейки матки с течением времени проходят несколько этапов до развития в злокачественное образование (инвазия)
- Рак шейки матки развивается в течение 10-15 лет
- Простой тест для выявления предзлокачественной стадии - цитология
- Предзлокачественная стадия на 100% излечима

### Интеграция внутри системы здравоохранения Европейских стран

Организованный скрининг цервикального рака - это многоэтапный процесс, включающий:

- Выявление целевого населения
- Привлечение соответствующих женщин
- Забор ПАП образцов
- Тестирование ПАП проб
- Успокаивание женщин с нормальными мазками и информирование о времени следующей сдачи мазка
- Последующее наблюдение за женщинами с патологическими мазками, т.е. диагностические процедуры и лечение, если необходимо, включая отказоустойчивую систему для их обеспечения
- Регистрация, мониторинг и оценка всей программы

**Таблица 1. Средняя стандартизированная смертность от цервикального рака на 100 000 населения в 1995 году (Европейское стандартное население) в связи с рекомендованной политикой скрининга в некоторых странах Евросоюза (van Ballegooijen *et al.* 2000; Bray *et al.*, 2002)**

	Смертность от РШМ (1995)	Целевая возрастная группа	Интервал скрининга (лет)	Скрининг на протяжении жизни	Процент населения, в официальной программе (%)	% женщин, прошедших скрининг в 3- или 5-ти летний период (%)
Австрия	6,3	20+	1	50+	n.r.e.	n.r.e.
Бельгия	4,6	25-64	3	14	58	78
Дания	6,3	23-59	3	13	75	75
Финляндия	1,7	30-60	5	7	100	93
Франция	4,6	25-64	3	14	5	n.r.e.
<b>Германия</b>	<b>5,5</b>	<b>20+</b>	<b>1</b>	<b>50+</b>	<b>90</b>	<b>80</b>
Греция	3,0	25-64	3	14	n.r.e.	n.r.e.
Ирландия	4,6	25-60	5	8	n.r.e.	n.r.e.
Италия	3,2	25-64	3	14	13	50
Люксембург	1,6	15+	1	55+	n.r.e.	n.r.e.
<b>Голландия</b>	<b>2,7</b>	<b>30-60</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>77</b>
Португалия	6,3	20-64	3	16	n.r.e.	n.r.e.
Испания	3,5	25-65	3	14	n.r.e.	n.r.e.
Швеция	3,7	23-60	3	14	100	82
Великобритания	5,0	20-64	3-5	10-16	100	61

### Цито-клиническая корреляция. Контакт с клиницистами и доступ к регистру данных важны

- Лаборатории должны создать механизм обеспечения последующего наблюдения за пациентами с цитологией, высокодифференцированными интраэпителиальными поражениями и инвазивной карциномой.
- Цитолого-гистологическая корреляция – главный фактор в медицинском образовании как цитологов, так и гистологов.

- Лаборатория должна иметь четко определенную политику, относительно методов применения цито-гистологической корреляции.
- Лаборатория должна сравнивать все необычные результаты цитологии с последующей гистопатологией, если таковая имеется, и определять причины расхождений.
- Процесс корреляции должен отражаться в лабораторной программе обеспечения качества.
- Положительная прогностическая величина/значение высокодифференцированной цитологии является мерой точности цитологического результата.

ППВ = % HSIL+ цитология подтвержденных гистологией CIN II+

Более высокое ППВ означает более точную цитологию

Исследованиями ученых из США, Германии, Франции, Италии и других стран выявлено, что проведение скрининга с определением вируса папилломы человека (HPV) является очень дорогостоящим и не достаточно специфичным.

Поэтому, предложено проведение исследований с окрашиванием p16/Ki-67 в группах повышенного риска женщин. Авторы считают, что женщинам с положительным HPV, выявленной патологией и интраэпителиальной неоплазией необходимо постоянно наблюдать, и проводить дополнительные исследования с окрашиванием p16/Ki-67, а также кольпоскопические и гистологические исследования [7,8,9].

Скрининг в РК проводился поэтапно:

1. Определены технологии проведения скрининга. С 2018 года установлено, что обследованию подлежат целевые группы женщин с 4-летним интервалом (30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 лет).

2. С 2008 года стали проводить цитологическое исследование по методу Пап-теста, и результаты оценивались по классификации Бетезда с 2009 года.

3. С 2011 года по республике был внедрен метод жидкостной цитологии.

Нами проанализирован цитологический материал скрининга женщин с 2008 по 2017 годы. Так, за 2008-2012 гг. был проведен цитологический скрининг рака шейки матки в РК и обследовано от 479 340 до 538 328 женщин в год.

Всего осмотрено – 2 405 648 женщин.

Выявлен рак шейки матки – 697.

Выявлены дисплазия I (LSIL) – 33 186 и ранние формы рака – дисплазия II и III (HSIL) – 11 242.

За 2013-2015 гг. было обследовано от 392 538 до 523 253 женщин в год.

Всего осмотрено – 1 351 584.

Выявлен рак шейки матки – 684.

Выявлены дисплазия I (LSIL) – 25608 и ранние формы рака - дисплазия II и III (HSIL) – 5964.

ИТОГО:

За 2008-2015 гг. было обследовано от 871 878 до 1 061 581 женщин в год.

Всего осмотрено – 3 757 232.

Выявлен рак шейки матки – 1381.

Выявлены дисплазия I (LSIL) – 58794 и ранние формы рака - дисплазия II и III (HSIL) – 17206.

Анализ результатов скрининга по отдельным регионам свидетельствует о высокой выявляемости рака шейки матки и внутри эпителиальных неоплазий. В частности, скрининг, проведенный Алматинским Региональным Онкодиспансером (АРОД) за 2014-2017 гг. показал высокую выявляемость.

В этот период было установлено 72 рака, цервикальные и интраэпителиальные неоплазии (легкая – 8077 - CIN I, умеренная - 4145 - CIN II и тяжелая дисплазии – 370 - CIN III). У 1172 женщин было определено подозрение на HPV.

Анализ скрининга по АРОДу за 2014-2017 гг. показал следующие результаты:

было установлено 72 рака, цервикальные и интраэпителиальные неоплазии (легкая – 8077 - CIN I, умеренная - 4145 - CIN II и тяжелая дисплазии – 370 - CIN III).

У 1172 женщин было определено подозрение на HPV.

Как свидетельствуют факты, скрининг женщин по республике и в отдельном регионе Алматинской области показывает высокую выявляемость рака и внутриэпителиальных неоплазий.

В настоящее время перед клиницистами, гинекологами, организаторами здравоохранения стоят проблемы по дальнейшему совершенствованию скрининга женщин на выявление ранних форм рака шейки матки.

В Казахстане скрининг проводится только путем визуальной оценки изменения цервикального эпителия.

Оценка дисплазий и изменения эпителия под действием папилломавируса человека проводится поверхностно и недостаточно эффективно.

Для эффективности скрининга по выявлению ранних форм рака, нужно внедрять новые технологии, позволяющие проводить диагностику на молекулярно-генетическом уровне.

Необходимо тщательное исследование и мониторинг женщин с выявленной патологией группы высокого риска для установления трансформации интраэпителиальной неоплазии CIN II и CIN III в ранние формы рака шейки матки, а также регистрация и мониторинг всех женщин, прошедших скрининг по Европейскому стандарту.

### **Заключение**

Выборочный анализ (2008-2012 гг., 2013-2017 гг.) цитологического материала по скринингу на выявление рака шейки матки в РК свидетельствует, что с помощью цитологического метода впервые выявлено огромное количество женщин с диагнозами - рак шейки матки, ранняя форма рака шейки матки (карцинома *in situ*), внутриэпителиальные неоплазии (CIN I, CIN II, CIN III).

Согласно алгоритму обследования, женщины с диагнозом рак шейки матки и рак *in situ*, сразу направляются на специальное лечение. Однако, группа женщин с интраэпителиальной неоплазией CIN II, CIN III и положительных на HPV, остаются недостаточно обследованными.

Поэтому, предлагаемая новая технология с определением p16/Ki-67, регистрация и мониторинг всех женщин, прошедших скрининг является следующим этапом для выявления ранних форм рака шейки матки.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2014 год (статистические материалы). - Министерство здравоохранения РК, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии. – Алматы, 2015.
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2015 год (статистические материалы). - Министерство здравоохранения Республики Казахстан, Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии. – Алматы, - 2016.
3. Bergeron Christine, von Knebel Doeberitz Magnus. The Role of Cytology in the 21st Century: The Integration of Cells and Molecules. *Acta Cytologica*, 2016, №6, p.540-542.
4. Bergeron C., Ronco G., Reuschenbach M., et al. The clinical impact of using p16 immunochemistry in cervical histopathology and cytology: an update of recent developments. // *Int.J.Cancer*, 2014, v.136, p.2741-2751.
5. Reuschenbach M., Seiz M., von Knebel Doeberitz C., et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16 and Ki-67 in epithelial cells. // *Int.J.Cancer*, 2012, v.130, p.388-394.
6. Schmidt D., Bergeron C., Denton K., Ridder R. p16/Ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. // *Cancer Cytopathol.*, 2011, v.119, p.158-166.
7. Waldstrom M., Kolby Christensen R., Ornskov D. Evaluation of p16/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. // *Cancer Cytopathol.*, 2013, v.121, p.136-145.
8. Ronco G., Dillner J., Elfstrom K., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. // *Lancet*, 2014, v.383, p.524-532
9. Carozzi F., Gillio-Tos A., Confortini M., et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomized controlled trial. // *Lancet, Oncol.*, 2013, v.14, p.168-176.

**Поступила 12.08.2022**