

Методология и эффективность скрининга рака шейки матки в мировой практике

Ваге Тер-Минасян*

Кафедра гинекологии. Национальный институт здравоохранения им. акад. С.Х.Авдалбекяна, МЗ РА, Ереван, Армения

АБСТРАКТ

В данной работе предпринято обобщённое изложение данных об эпидемиологических аспектах рака шейки матки (РШМ), современных подходах к методологии скрининга РШМ, а также результатах анализа клинико-экономической эффективности различных скрининговых стратегий, имеющихся в доступной англо-, армяно- и русскоязычной литературе. Проанализировано 118 источников, около 95% которых опубликовано за последние 10 лет. Отбор производился по принципу соответствия субъектов проводимых исследований современным представлениям об указанных аспектах РШМ. Изученные данные включали отчёты и рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), органов здравоохранения отдельных стран (в частности, Республики Армения, РА) результаты клинических и экономических исследований отдельных авторов, а также систематические обзоры литературы – результаты изучения эффективности отдельных скрининговых методов и их комбинаций. Особого внимания заслуживают данные, опубликованные ВОЗ и специальными целевыми группами профилактических служб США, а также авторами многоцентровых исследований европейских стран, посвящённые сравнительному анализу клинико-экономической эффективности различных скрининговых стратегий в странах с различными уровнями дохода. Как известно, арсенал методов скрининга РШМ, ранее представленный, в основном, цитологическим исследованием и его модификациями, в последние годы пополнился различными инновационными

методами, что способствует повышению клинико-экономической эффективности включающих их скрининговых стратегий. Постепенно вымещающий цитологическое исследование (в силу сравнительно низкой чувствительности последнего) тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) также не считается абсолютно приемлемым (зависит от ряда обстоятельств) в силу его высокой себестоимости. При исследовании результатов проведения кольпоскопии в неоднородных (с точки зрения доступности здравоохранения, экономической эффективности и т.д.) регионах было показано, что включение кольпоскопии в скрининговую программу способствует надлежащей стандартизации протокола для эффективной сортировки ВПЧ-позитивных женщин. Вместе с тем, обучение и опыт кольпоскопистов, количество собранных биопсий и конкретная локация сбора эндоцервикальных образцов (TZ2 или TZ3) и биоптатов эктоцервикса являются факторами, существенно влияющими на клинико-экономическую эффективность скрининговых программ. Опубликованные в последние годы данные по использованию искусственного интеллекта для квалификации результатов кольпоскопии однозначно свидетельствуют о диагностической ценности данной опции как фактора, способствующего повышению клинико-экономической эффективности скрининга РШМ. Сопоставление вышеуказанных данных с результатами анализа проведённого в 2015-2021 гг. скрининга в Армении позволяет сделать вывод о необходимости разработки и внедрения оптимального для РА клинико-экономически эффективного алгоритма скрининговой диагностики и

*Կոնտակտային հեղինակ. vaheterm@yahoo.com, +374 91 49 91 92
Published online: 29 December 2023

лечения предраковых состояний шейки матки и выявления РШМ на ранних курабельных стадиях его развития. Внедрение инновационных технологий в стратегию скрининговой диагностики РШМ станет, на наш взгляд, одной из важней-

ших вех на пути повышения эффективности менеджмента данного контингента больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, клиничко-экономическая эффективность

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Злокачественные опухоли генитальных органов оказывают влияние на качество, продолжительность жизни пациентки и её репродуктивную функцию. В 20–40% случаев эти нозологии выявляются у женщин фертильного возраста [1].

Рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место среди наиболее часто диагностируемых опухолей и является четвёртой по значимости причиной смерти от рака у женщин (рис. 1) [2].

Кроме того, РШМ занимает 7-е место в мире среди всех злокачественных опухолей, 4-е – среди новообразований у женщин, 2-е – по частоте среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин и 1-е место среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах [2,3].

В предшествующие 5 лет и по сей день количество смертных случаев РШМ колеблется между 300 000 и 350 000. При этом около 85% случаев смерти от РШМ в мире приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В этих странах смертность в 18 раз превышает таковую в развитых странах [2,4], где на долю этой патологии в среднем приходится 4.4% [5].

В 2020 г. в мире было зарегистрировано 604 000 новых случаев РШМ и 342 000 смертей от него [2,4]. В некоторых исследованиях отмечена негативная тенденция в отношении заболеваемости РШМ, и учащение случаев его возникновения в молодом возрасте [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в случае непринятия эффективных мер к 2030 г. распространённость заболевания может возрасти до 700 000 случаев, а число смертей в следующем десятилетии может достичь 400 000 в год [6].

Низкий экономический статус, плохая личная и половая гигиена, курение, ранний возраст начала половой жизни и наличие нескольких половых партнёров являются важными факторами риска развития РШМ. Наиболее высокий уровень смертности от РШМ в некоторых странах Африки, Латинской Америки и Азии [7].

РШМ является неопластическим процессом специфического полиэтиологического генеза, который, в частности, ассоциируется с персистенцией вируса папилломы человека (ВПЧ) 12 онкогенных типов, которые классифицируются Международным агентством по изучению рака как канцерогены группы 1 [8-10].

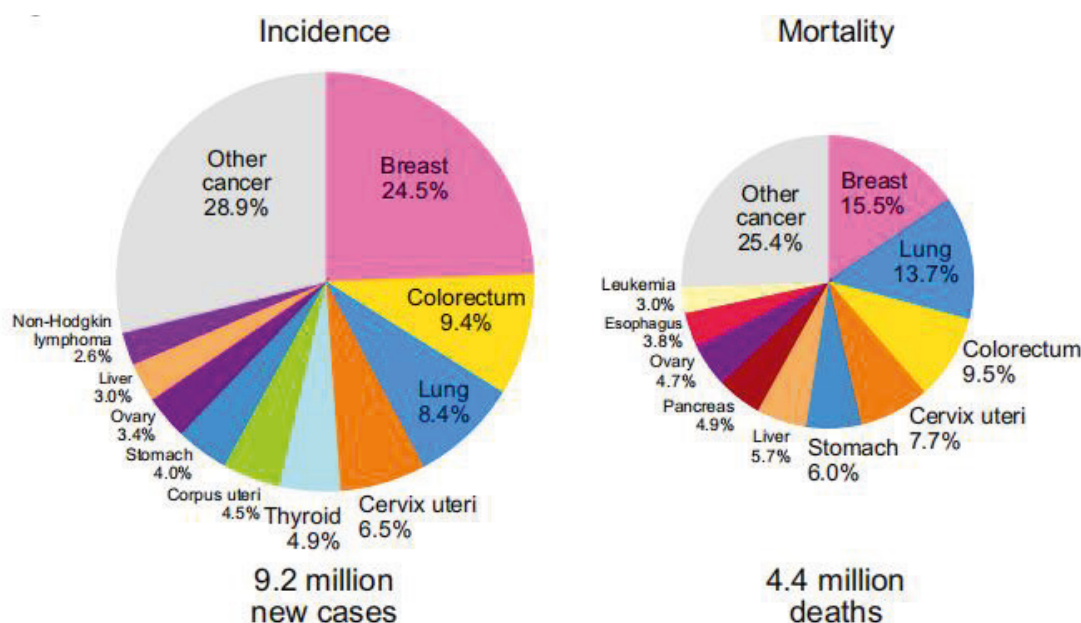


Рис. 1. Распределение заболеваемости и смертности среди женщин от 10 наиболее распространенных видов рака в 2020 г.

ВПЧ является необходимой, но недостаточной причиной РШМ. Другие важные кофакторы включают некоторые инфекции, передающиеся половым путём (вирус иммунодефицита человека [ВИЧ] и *Chlamydia trachomatis*), курение, более высокое число родов и длительное использование оральных контрацептивов [11].

Эти и другие факторы определяют динамику распространения РШМ и активности конверсии предраковых процессов в инвазию.

Показатели заболеваемости и смертности РШМ остаются несравнимо высокими в странах с переходной экономикой по сравнению со странами с развитой экономикой (18.8 против 11.3 на 100 000 – заболеваемость, 12.4 против 5.2 на 100 000 – смертность) [2]. Подобный дисбаланс существует даже в странах с высоким уровнем дохода, таких как США, где смертность от РШМ выше в 2 раза среди женщин, проживающих в районах с высоким уровнем бедности, по сравнению с районами с низким уровнем бедности [12].

За последние несколько десятилетий в большинстве районов мира заболеваемость и смертность РШМ претерпела значительное снижение. Частично это снижение приписывается факторам, связанным с увеличением среднего возраста, социально-экономического уровня или снижения риска персистирующей инфекции ВПЧ высокого риска в результате улучшения половой гигиены и снижения распространённости венерических заболеваний в целом [13].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К СКРИНИНГУ РШМ

Программы скрининга РШМ также ускорили снижение заболеваемости и смертности после их реализации во многих странах Европы, Океании и Северной Америки, несмотря на выявление возрастающего риска среди молодого поколения женщин в некоторых из этих стран [14], а также в Японии [15], что может частично отражать изменение сексуального поведения соответственно с более интенсивной трансмиссией ВПЧ с недостаточной её компенсацией цитологическим скринингом [16,17].

Данные различных европейских стран свидетельствуют о том, что у женщин, которые участвуют в организованном скрининге, смертность от РШМ может быть на 41-92% ниже, чем у женщин, не участвующих в нём [10].

Показатели смертности на фоне скрининговых программ в течение 2000-х годов также снизились в странах Карибского бассейна, Центральной и Южной Америки (например, Аргентина, Бразилия, Колумбия, Коста-Рика и Чили),

хотя показатели заболеваемости в этих регионах продолжают оставаться высокими [18,19].

РШМ считается заболеванием с высокой превентивностью из-за возможности высокоэффективной первичной (ВПЧ вакцина) и вторичной (скрининг) профилактики на стадии предрака. Однако эти меры не были адекватно реализованы в ряде стран (в частности, в Республике Армения [РА]). По состоянию на май 2020 г. страны с низким уровнем дохода (СНУД) внедрили национальные программы вакцинирования против ВПЧ с <30% охватом, в то время как внедрение аналогичных программ в высокодоходных странах обеспечило охват >80% [20]. Только 44% женщин в странах с низким и средним доходом когда-либо проходили скрининг на РШМ (с наименьшей вовлечённостью среди женщин в странах Африки к югу от Сахары и Латинской Америке) [7,21,22] при охвате >60% в странах с высоким уровнем дохода. В этой связи в низкодоходных регионах крайне важно обеспечение реализации ресурсозависимых программ скрининга и вакцинации для изменения ситуации [22,23]. Эта модель стратегии борьбы с РШМ включает программы вакцинации против ВПЧ, которые могут снизить удельный вес РШМ в будущем при условии оптимального охвата населения [23,24].

В настоящее время в качестве наиболее эффективных и рентабельных методов коррекции ситуации ВОЗ рекомендует двухдозовую вакцинацию девочек в возрасте от 9 до 13 лет [25].

Высококачественные программы скрининга также важны для предотвращения РШМ среди непривитых женщин и онкогенных подтипов, некупируемых введением ВПЧ вакцины. ВОЗ рекомендует скрининг женщинам в возрасте 30 лет 49 лет – либо путём визуального осмотра с обработкой уксусной кислотой в условиях ограниченных ресурсов, теста Папаниколау (цитология шейки матки) каждые 3-5 лет, либо в формате тестирования на ВПЧ каждые 5 лет в сочетании со своевременным и эффективным лечением [25,26].

В 2018 г., учитывая значительное глобальное «бремя» РШМ и растущее неравенство между странами с различным уровнем развития, Генеральный директор ВОЗ призвал к глобальным действиям по ликвидации РШМ (в качестве целевого показателя был избран уровень ≤ 4 на 100 000 женщин во всем мире) посредством стратегии тройного вмешательства: 1) вакцинация 90% всех девочек в возрасте до 15 лет, 2) дважды проведение скрининга 70% женщин в возрастном диапазоне от 35 до 49 лет и 3) лече-

ние не менее 90% всех предраковых поражений, выявленных при скрининге [27].

Моделирование данной стратегии позволяет предсказать [28], что её реализация приведёт к предотвращению РШМ более чем 74 миллионов случаев и более 62 миллионов смертей в следующем веке.

Предполагается, что эта цель будет достигнута к 2055-2059 гг. в странах с очень высоким уровнем доходов, в то время как в странах СНУД это может занять весь 21-й век [29], что является следствием значительного разрыва в основных показателях заболеваемости и ресурсах, необходимых для достижения цели [30-32].

Однако, результаты недавних исследований указывают на возможность предотвращения РШМ в условиях ограниченных ресурсов путём осуществления комбинированной стратегии вакцинации и скрининга, которая уже доказала свою клиническую и экономическую эффективность в нескольких странах СНУД [30-32] и, как ожидается, ускорит достижение цели от 11 до 31 года в этих странах. В качестве предпочтительного варианта предварительно избрано прохождение первичного тестирования на ВПЧ каждые 5 лет в возрасте до 65 лет [33].

Течение, скорость и особенно частоту прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в карциному не всегда удаётся спрогнозировать, так как, по результатам исследований различных авторов, она колеблется от 17 до 70%, а сроки развития опухолевого процесса высоко дискретны [34]. Имеются данные о том, что при CIN1 (cervical intraepithelial neoplasia – цервикальная интраэпи-

телиальная неоплазия) абсолютный риск прогрессии в течение 2-4 лет достигает 15-25% [34,35].

На протяжении последних лет активно изучается влияние изменений вагинальной микрофлоры, системного и локального иммунного статуса на активность ВПЧ и интенсивность прогрессии предраковых состояний [36-39].

Однако, несмотря на высокий интерес к проблеме, а также кажущуюся высокую степень её изученности, факторы, определяющие переход бессимптомного вирусоносительства в истинную неоплазию окончательно не определены [40,41].

Своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний является реальной профилактикой РШМ. Однако, по настоящее время во всём мире проблема выявления, ведения и профилактики патологии шейки матки (ШМ) сохраняет свою актуальность ввиду высокой заболеваемости женщин различных возрастных групп. Данное обстоятельство обусловлено множеством причин, в том числе – несовершенством скрининговых программ и необходимостью оптимизации методов лечения [41,42].

В некоторых странах, несмотря на осуществление скрининговых программ, выявлено увеличение числа больных РШМ на 2.1% в год в возрастной группе до 30 лет и на 0.9% в возрастной группе 30-40 лет. Трудоспособность и репродуктивная активность данного возрастного диапазона обуславливает высокое социальное значение обсуждаемой нозологии [41,42].

Аналогично, показатели заболеваемости РШМ в РА вызывают определённые опасения. В год выявляется 206-299 случаев (рис. 2) [43,44], а

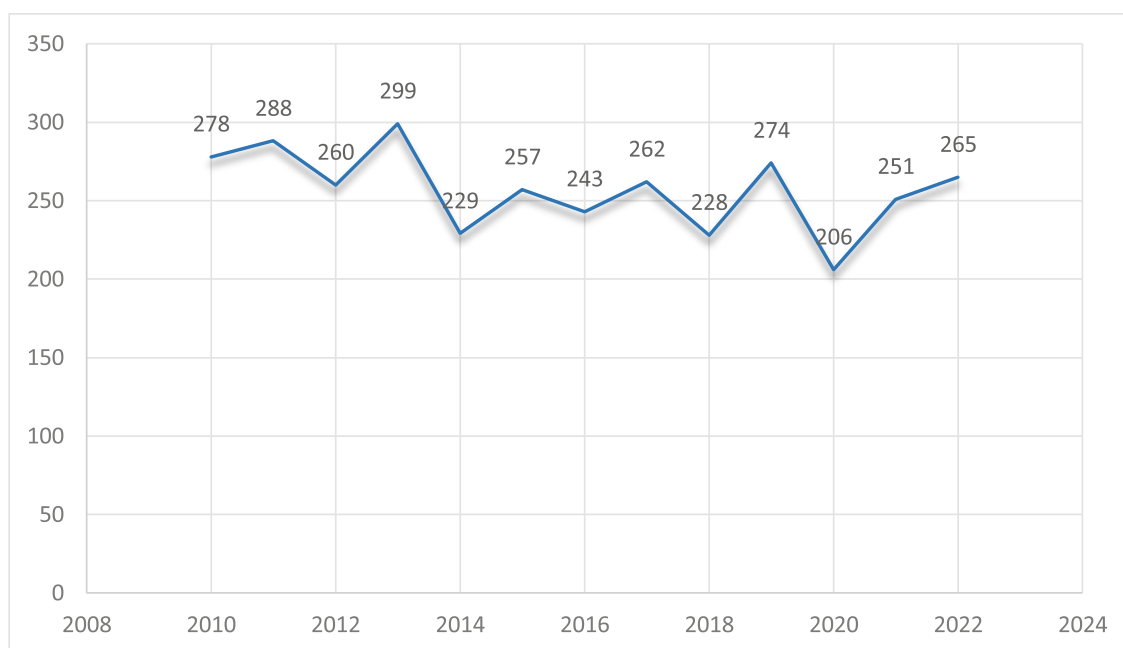


Рис. 2. Показатели первичной заболеваемости РШМ в 2010-2022гг.

число больных РШМ, находящихся под наблюдением, в среднем за год составляет 2200-3000 случаев [42-44].

Кроме того, большинство случаев РШМ в РА выявляется в III-IV стадиях, когда методы лечения радикальны и приводят к потере фертильной функции. В частности, в 2020 и 2021 гг. у пациенток, подвергнувшихся патоморфологическому исследованию, РШМ на III-IV стадиях выявлен, соответственно, в 124 и 120 случаях, что в 2 и более раз превышает количество случаев, выявленных на I-II стадиях (47 и 60 случаев, соответственно) (рис. 3) [42-44].

Смертность от РШМ в РА также высока. В 2015-2022 гг. этот показатель колеблется от 58 до 76 случаев в год. Широкое распространение периодического обследования женщин детородного возраста определяет возможность предотвращения РШМ или выявления предраковых состояний на ранней (курабельной) стадии [42,44-47]. На сегодняшний день внимание учёных привлекает проблема повышения эффективности скрининга, с целью выявления предраковых состояний, что способствует полноценному предупреждению развития патологии [42].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГА РШМ

РШМ является единственной патологией, клиническая эффективность скрининга которой измеряется не только снижением смертности, но и снижением заболеваемости, т.е. количеством

предотвращённых случаев конверсии предраковых состояний в инвазивный раковый процесс, а также количеством сохранённых лет жизни и их качеством [48,49].

Как известно, в процессе скрининга производится обследование целевого контингента на периодической основе [45-47,50].

При этом в различных странах возраст и пол женщин, включённых в целевые группы, а также частота прохождения скрининга зависят от экономического статуса страны. Согласно рекомендациям ВОЗ для предотвращения РШМ женщинам 30-60 лет целесообразно проведение мазка по Папаниколау по меньшей мере 1 раз в 3 года [46,47,50].

В основном, большинство стран имеют режим прохождения тестирования не менее раз в 1-3-5 лет для женщин в возрасте 25-65 лет. В частности, в РА, согласно Национальному руководству по профилактике РШМ «Раннее выявление предраковых состояний шейки матки», целевой контингент данной скрининговой программы включает сексуально активных женщин 30-60 лет, которые раз в 3 года проходят ПАП-тест [51].

Целесообразность повышения верхнего возрастного порога критерия включения в скрининговую программу обосновывается имеющимися данными о наиболее высоких показателях частоты выявления РШМ в возрастной группе старше 60 лет. Разумеется, при этом особую актуальность приобретает расчёт клинической и экономической эффективности проведения скрининга данного контингента пациентов. Сво-

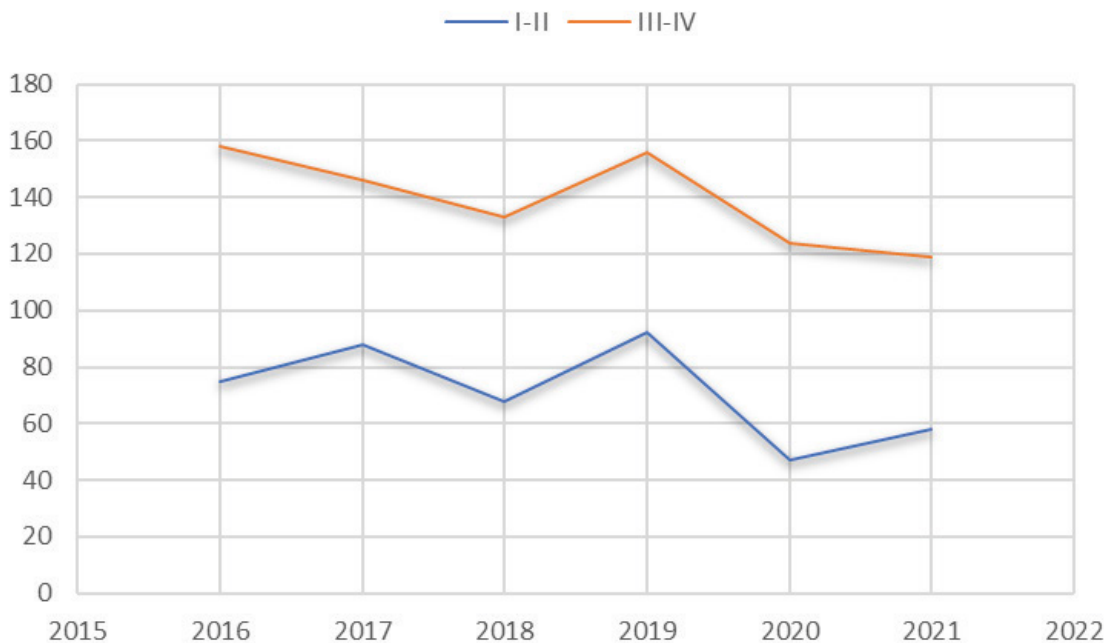


Рис. 3. Распределение РШМ по степеням (расчитано из количества пациентов, чьи биоптаты подвергнуты патоморфологическому исследованию)

временное выявление патологии и посильное снижение инфлюенсности факторов риска способны предотвратить прогрессию канцерогенеза, понизить показатели смертности и повысить эффективность лечения РШМ [52].

В силу всего вышесказанного, выбор скрининговой стратегии, а также её адекватная реализация являются одной из серьёзных проблем служб здравоохранения множества государств, в том числе, РА.

Скрининговые программы

Согласно рекомендациям ВОЗ [53] и Рекомендательному Заявлению целевой группы профилактических служб США [54], для выбора и эффективного осуществления скрининговых программ необходимо соответствие последних выделенным критериям. Планируемая или осуществляемая программа считается рациональной и целесообразной для реализации только при наличии:

- ▶ широкой распространённости выявляемой патологии среди населения,
- ▶ эффективности конкретных применяемых в рамках программы скрининговых тестов или комбинации тестов (высокая чувствительность и специфичность),
- ▶ достаточного количества ресурсов для обследования целевого контингента,
- ▶ референсного метода для верификации диагноза,
- ▶ алгоритмов последующего менеджмента в зависимости от полученного результата.

Скрининговые тесты

В 1971 г. [55] сформулировали 7 основных критериев для скрининговых тестов, которые по сей день продолжают оставаться высокоактуальными.

Простота. Относится как к процессу осуществления теста, так и к его интерпретации.

Приемлемость. Добровольность участия в скрининге обуславливает необходимость его приемлемости для пациентов – необходимое условие обеспечения высокого охвата и эффективности.

Точность. Максимальное соответствие результата исследования состоянию обследуемого.

Стоимость. Оправданность стоимости теста измеряется превосходством затрат на лечение невыявленных случаев перед расходами на раннее выявление заболевания и излечение пациента на ранней стадии (в случае с РШМ, преимущественно, в стадии предраковых состояний).

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

Высокая чувствительность. Максимальное соответствие положительного результата теста наличию патологии.

Высокая специфичность. Максимальное соответствие отрицательного результата теста отсутствию патологии [55].

При этом непреложным условием любой скрининговой программы РШМ является эффективное и точное выявление женщин с предраковыми заболеваниями, имеющими высокий риск перехода в инвазивную форму рака, что позволяет его купирование своевременным лечением.

Существующий сегодня арсенал скрининговых методов РШМ представлен целым спектром как комбинативно, так и изолировано применяемых надёжных неинвазивных скрининг-тестов (цитологическое исследование, метод полимеразной цепной реакции на предмет выявления ВПЧ, молекулярный метод, иммуноцитохимическое исследование образцов, взятых из влажной части ШМ, трансформационной зоны и цервикального канала, кольпоскопия) [56].

ФАКТОРЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СКРИНИНГА

Методы скринингового обследования

Цитологическое исследование. В рекомендациях по ранней диагностики РШМ, составленных Американским онкологическим обществом (АОО) в 2002 г. впервые было включено ДНК-тестирование на предмет обнаружения ВПЧ. С того времени опубликованы многочисленные исследования в поддержку предлагаемого типа скрининга, учитывающего принадлежность к определённой возрастной группе, а также лечения патологий, диагностированных в результате скрининга [57].

Согласно данным АОО, критерий точности скрининг-теста – обнаружение CIN3, что указывает на наличие предраковых изменений. У подавляющего большинства женщин с CIN3, не подвергавшихся лечению, развивается инвазивный РШМ. При этом, согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии, выявление CIN2 в отличие от CIN3, хотя и указывает на необходимость начала лечения, тем не менее, не должно являться главной целью скрининга цервикального рака, так как наличие CIN2 не свидетельствует о его обязательном переходе в злокачественную форму [57].

Приблизительно 106.5 млн женщин в Европейском Союзе (ЕС) находятся в возрастном интервале 30-59 лет, что соответствует возрастной группе для скрининга РШМ в соответствии с рекомендациями различных стран ЕС. Почти три четверти этих женщин (77.0 млн, 72%) проживают в 22 странах, где реализуются, пилотируются или планируются программы скрининга РШМ среди населения [58].

Традиционный подход к скринингу, основанный на цитологии, кольпоскопии, гистологическом подтверждении и лечении заболевания ШМ, успешно снижает заболеваемость раком при систематическом применении и высоком охвате [59-60].

По данным различных авторов, широко используемый в качестве скринингового Пап-тест может давать от 15 до 50% ложноотрицательных результатов [61].

В систематическом обзоре Nanda и соавт. [62] оценена чувствительность и специфичность традиционного Пап-теста: авторы проанализировали 12 крупных исследований, которые выявили чувствительность в диапазоне от 30% до 87%, а специфичность – от 86% до 100%.

При этом данный тест более чувствителен для выявления плоскоклеточного рака, чем аденокарциномы. Аденогенная природа патологии затрудняет диагностику последней в силу её потенциального возникновения и развития сразу в нескольких местах глубоко внутри цервикального канала [63].

Ложноотрицательный результат цитологического исследования наблюдается приблизительно в 30% случаев, что подтверждается обнаружением РШМ у женщин, регулярно проходивших профилактические осмотры с Пап-мазком. Причинами могут быть: неточная техника забора материала, нарушенная технология нанесения его на предметное стекло, недостаточный опыт и квалификация цитолога, неверные интерпретация результата и тактика ведения пациентки [64]. Эти и некоторые другие факторы способствуют низкой эффективности скрининговых мероприятий в странах СНУД. Большинство опасений относительно ограничения скрининга РШМ, тем не менее, сфокусированы именно на низкой чувствительности цитологических тестов [65].

Многочисленные исследовательские работы показали, что жидкостная подготовка препаратов обеспечивает стандартизацию преаналитического этапа, минимизацию количества неудовлетворительных мазков, что обуславливает

более быстрое и качественное проведение морфологической оценки препарата, увеличение чувствительности и общей точности метода. При использовании жидкостного метода приготовления препаратов в качестве основной причины низкой чувствительности скринингового теста на РШМ на передний план выходят ошибки аналитического этапа, непосредственно зависящие от квалификации и опыта цитолога [66-69]. Рядом масштабных исследований [70,71] показана затруднительность реализации существующих скрининговых программ в странах с ограниченными ресурсами, что делает необходимыми внедрение новых, ещё более эффективных методологий.

ВПЧ-тестирование. ВПЧ – основной этиологический фактор в процессе канцерогенеза [72]. При этом не все виды ВПЧ обуславливают возникновение РШМ. В основном, генотипы ВПЧ высокого риска вызывают конверсию нормальной клетки в предраковое, а затем и в инвазивное поражение. Патогенез ВПЧ-инфекции включает множество механизмов, в частности, гиперэкспрессию вирусных онкопротеинов, ингибирующих различные клеточные белки и влияющих на различные биологические процессы, включая пролиферацию клеток, клеточный цикл и апоптоз. Выявление изменений в вирусах и в хостинг-клетках, вызывающих канцерогенез ШМ, позволяет оценить природу заболевания, а также способствует развитию специфической молекулярной таргетной терапии РШМ [40,73,74].

Накопленные данные подтверждают целесообразность использования тестов на ВПЧ для выявления предраковых поражений в качестве предпочтительного теста для первичного скрининга [65], при котором также возможно самостоятельное взятие проб для женщин, проживающих в отдалённых районах или категорически не желающих пройти гинекологический осмотр [75]. Исследования показали, что тестирование на ВПЧ может быть экономически эффективным, либо в качестве дополнения к существующим программам скрининга, либо в качестве основной скрининговой стратегии, что приведёт к повышению уровня вовлечённости в скрининг, снижению стоимости тестирования, а также привлечению большего количества никогда или длительно не проходивших скрининг женщин [76,77].

Как следствие вышесказанного, в последнее десятилетие наблюдается тенденция постепенной замены цитологических исследований те-

стированием на ВПЧ в первичных скринингах. Начиная с 2001 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило 5 диагностических тестов ВПЧ для применения в качестве скрининговых: Hybrid Capture 2 (Qiagen), Cervista HPV HR (Hologic), Cobas 4800 HPV (Roche), Aptima HPV (Gen Probe), BD Onclarity HPV Assay (Becton Dickinson) [74,78]. Кроме того, Abbott RealTime High Risk HPV (Abbott Molecular) является клинически подтвержденным тестом, соответствующим международным требованиям для использования при скрининге РШМ [79,80].

ВПЧ-тестирование на выявление обеспечивает достаточно высокую чувствительность в отношении CIN2 и выше [81-82]. Скрининг только с цитологией ШМ, только первичное тестирование на ВПЧ или совместное применение цитологического исследования и ВПЧ тестирования могут выявить предраковые поражения ШМ высокой степени и РШМ [83]. Вместе с тем, для снижения количества неоправданных направлений на дополнительные исследования в подобных скрининговых программах требуется дополнительный сортировочный тест. Текущие рекомендации ВОЗ [26] рекомендуют использовать тестирование на ВПЧ для первичного скрининга.

При этом, при получении результатов скрининга предлагается применение одной из двух стратегий лечения всех ВПЧ-положительных женщин, подход к сортировке и лечению с использованием частичного генотипирования, кольпоскопии, визуального осмотра с обработкой 3%-ным раствором уксусной кислоты (с последующей биопсией) или цитологическим исследованием для сортировки женщин после положительного теста на ВПЧ.

Однако, в результате замещения цитологического исследования тестированием на ВПЧ в качестве первичного скрининга, высокие показатели направления на дальнейшее обследование требуют увеличения возможностей кольпоскопии и мониторинга системы для обеспечения приемлемых показателей последующего наблюдения за ВПЧ-положительными женщинами. Это приобретает особенную актуальность при рассмотрении возможности проведения кольпоскопии в качестве метода первичной сортировки на популяционном уровне [26]. В рамках скрининга и схемы лечения предраковых заболеваний, для ВПЧ-положительных женщин, не входящих в контингент абляционного лечения, потребуется кольпоскопическая оценка. Кроме того, разработка и внедрение нового поколения кольпоско-

пов с компьютерными системами визуализации является залогом адекватной сортировки пациентов [74,84].

Кольпоскопия. Произведено обследование 42 502 женщин на наличие ВПЧ с 12 декабря 2012 г. по 3 декабря 2021 г. Результаты проведенных исследований показали отличную эффективность кольпоскопии с чувствительностью 91.2% для выявления CIN3+ у ВПЧ-положительных женщин (и чувствительностью 90.4% для CIN2+). В доступной нам литературе данное исследование [74] является первым масштабным изучением применения кольпоскопии для сортировки ВПЧ-положительных женщин. Примечательно, что показатели кольпоскопии по чувствительности у женщин в возрасте 50-65 лет с отрицательной цитологией оказались ниже, по сравнению с таковыми у женщин в возрасте 30-49 лет с патологической цитологией.

При исследовании результатов проведения кольпоскопии в неоднородных (с точки зрения доступности здравоохранения, экономической эффективности и т.д.) регионах было показано, что включение кольпоскопии в скрининговую программу способствует надлежащей стандартизации протокола для эффективной сортировки ВПЧ-положительных женщин. Выводы данного исследования не только внесли непосредственный вклад в оптимизацию клинического ведения женщин с положительным скринингом на ВПЧ, но также способствуют повышению роли кольпоскопии при скрининге РШМ [74].

Следует также отметить высокую положительную прогностическую ценность кольпоскопии (23.1%) по сравнению с долей CIN3+, выявленных среди всех ВПЧ-положительных женщин (14.9%) и с приемлемой специфичностью (50.1%) в контексте процесса сортировки обследуемого контингента [26]. Данные исследований по скринингу РШМ при верификации необходимости проведения кольпоскопии с целью прогнозирования CIN3+ свидетельствовали о чувствительности данного метода 86% (95% ДИ [доверительный интервал] 78–92%) и специфичности 72% (95% ДИ 61–83%) [74].

За последние 30 лет большинством исследователей точность кольпоскопии преимущественно изучалась у женщин с аномальной цитологией, с оценкой чувствительности с высокой вариабельностью (диапазон 30–100%), возможно, из-за различий в порогах положительности или слабости верификационных методов [84]. Мета-анализ, выполненный на основании действующих руководств ВОЗ, позволил адекватно

оценить точность кольпоскопии, особенно в плане дальнейшей дистрибуции ВПЧ-положительных женщин. Выявлено, что обучение и опыт кольпоскопистов, количество собранных биопсий и конкретная локация сбора эндоцервикальных образцов (TZ2 или TZ3) и биоптатов эктоцервикса являются факторами, существенно влияющими на выявление и лечение поражений CIN2+ [74].

В этой связи многими авторами проводятся актуальные ретроспективные и проспективные исследования по изучению валидности и эффективности применения искусственного интеллекта для квалификации результатов кольпоскопии. Опубликованные в литературе последних лет данные свидетельствуют о диагностической ценности данной опции как фактора, способствующего повышению клинико-экономической эффективности скрининга РШМ [85-92].

Иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ). В последние годы проведены исследования, посвященные анализу выявления биомаркеров E7, определение коэкспрессии онкобелков p16ink4D и Ki67 при CIN и РШМ, как фактору увеличения точности диагностики [93], что также подтвердило важность их диагностической и предиктивной роли.

Несмотря на наличие множества работ, изучающих применимость ИЦХ исследования – коэкспрессии онкобелков p16 и Ki-67 в качестве скринингового, тем не менее, до сих пор данное исследование не включено в скрининговые программы [94].

На сегодняшний день зарегистрирован тест CINtec PLUS (Cytology Kit), который демонстрирует одновременное обнаружение белков p16 и Ki-67 в клетках цитологических препаратов. Тест предназначен для выявления проб с высокой степенью риска развития РШМ и опухолевых изменений и считается наиболее пригодным для включения в скрининговые программы [93,95].

Хотя тестирование на ВПЧ рекомендуется ВОЗ из-за его сравнительно более высокой чувствительности по сравнению с цитологическим исследованием и ВОУ (визуальный осмотр с предварительной обработкой 3% уксусной кислотой, см. ниже), стоимость теста и требования к инфраструктуре могут затруднить его широкое внедрение [96].

Визуальный осмотр с обработкой уксусной кислотой (ВОУ). В странах с низким и средним доходом ВОУ был реализован в качестве предпочтительной альтернативы цитологии в силу его финансовой доступности, отсутствия необходимости лабораторного анализа и специ-

альных технологий, а также незамедлительной выдачи результатов. Кроме того, осмотр могут выполнять обученные клиницисты, не являющиеся врачами [97,98]. Среди 15 исследований, изучавших эффективность ВОУ, проведенного в странах с низким и средним доходом, в 9-и данный метод описан как предпочтительный метод первичного скрининга [71].

Социально-демографические показатели

Социально-демографические показатели имеют серьезное влияющее воздействие на показатели вовлеченности в скрининг и, как следствие, – на его эффективность.

Возраст. В среднем, участие женщины в возрасте 35-64 лет в программе скрининга ШМ снижает риск РШМ в течение следующих 5-и лет на 60-80%, а риск прогрессирующего РШМ – примерно на 90% (рис. 4).

При этом, скрининг ШМ у женщин в возрасте 20-24 лет практически не влияет на показатели инвазивного РШМ до 30 лет. Все ещё существует некоторая неопределенность в отношении его влияния на опухоли на поздних стадиях у женщин моложе 30 лет. Напротив, скрининг пожилых женщин приводит к существенному снижению заболеваемости РШМ и смертности от него. Эти данные являются адекватным базисом для разработки сбалансированной стратегии скрининга с повышением его влияния на заболеваемость РШМ и снижением доли «чрезмерного» лечения поражений с небольшим инвазивным потенциалом [99].

При проведении исследований программ планируемых и осуществляемых национальных вакцинаций подсчитано, что нерационально проводить скрининг женщинам моложе 25 и старше 59 лет чаще 1-го раза в 4 года. При этом стоимость программы скрининга 15 000, 30 000 и 60 000 долл. США при количестве 5, 10 и 20 скрининговых обследований и интервалах 9, 5 и 3 лет, соответственно, является оптимальной [20].

В США в рамках Национальной программы обнаружения рака молочной железы (РМЖ) и РШМ наиболее успешной в плане показателей клинической эффективности была возрастная группа женщин в возрасте 40-64 лет, хотя процент женщин, подлежащих скринингу, был выше в возрастной группе 18-39 лет. Имеются данные о приоритетности сосредоточения информационно-пропагандистских усилий на женщинах в возрасте 40-64 лет как по скринингу РМЖ, так и по скринингу РШМ [100].

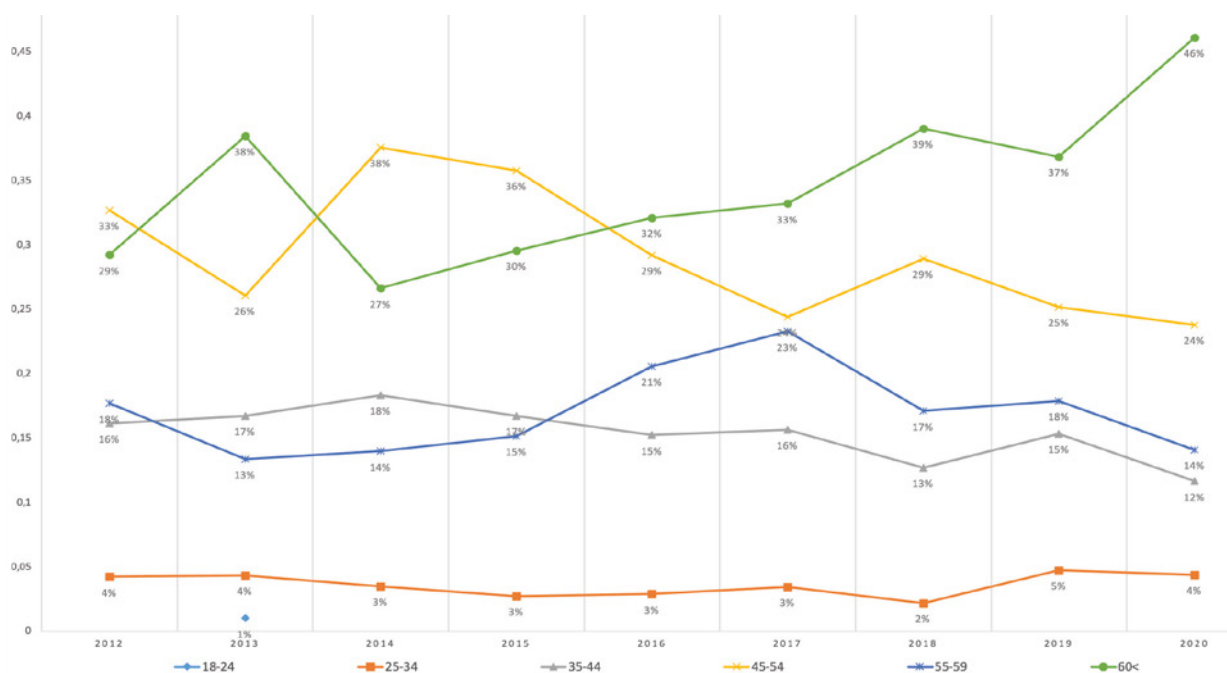


Рис. 4. Распределение частоты впервые выявленных случаев РШМ по возрастным группам.

Муниципальная среда. По сравнению с женщинами, проживающими в городах, у женщин, проживающих в сельской местности, наблюдается на 13% более высокий уровень смертности [101].

При этом, персональное приглашение на скрининг увеличило вовлеченность в скрининг РШМ в большей степени в сельских регионах, чем в городах [102]. В свою очередь, образовательная активность работников сферы здравоохранения также привела к большему изменению показателей знаний женщин в городских районах, чем женщин в сельской местности. Последние продемонстрировали улучшение результатов тестов Папаниколау и знаний о РШМ после образовательной деятельности, организованной для женщин, живущих в сельской местности [103,104].

При выборе вида мероприятий, направленных на повышение вовлеченности в скрининговую программу, необходимо учитывать тот факт, что сельское население сталкивается с транспортными проблемами, хуже оборудованными медицинскими учреждениями, дефицитом информации и меньшим количеством высококвалифицированных работников сферы здравоохранения [105].

Эти и другие факты подтверждают различные эффекты одних и тех же действий на различные популяции.

Доход, образование, семейное положение, статус занятости, наличие в анамнезе онкологических заболеваний, осведомленность о заболевании и скрининговой программе, ориен-

тированной на его выявление, также, согласно результатам некоторых исследований, имеют важное значение для вовлеченности в скрининговые программы, что безусловно определяет колебания их эффективности [99,100] (рис. 5).

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГА

В экономическом отношении программа скрининга должна соответствовать двум основным требованиям: эффективность и оптимальная стоимость [41].

1. Анализ «стоимость болезни» (illness cost) основывается на учёте затрат, понесённых медицинским учреждением (или суммарно службой здравоохранения), для всей совокупности диагностических и лечебных мероприятий в каждом клиническом случае.

2. Анализ затраты-выгода (cost-benefit) – стоимость и эффективность (выгода), представленные в денежном выражении, что даёт возможность сопоставления.

3. Анализ затраты-полезность (утилитарность) (cost utility) (вариант анализа затраты-эффективность (CER – cost-effectiveness ratio), при котором результаты медицинского вмешательства оцениваются в единицах «полезности».

4. Анализ затраты-эффективность (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) – сравнительная оценка затрат при двух и более вмешательствах, когда результаты измеряются в одних и тех же единицах (например, число предотвращённых осложнений, годы сохранённой жизни).

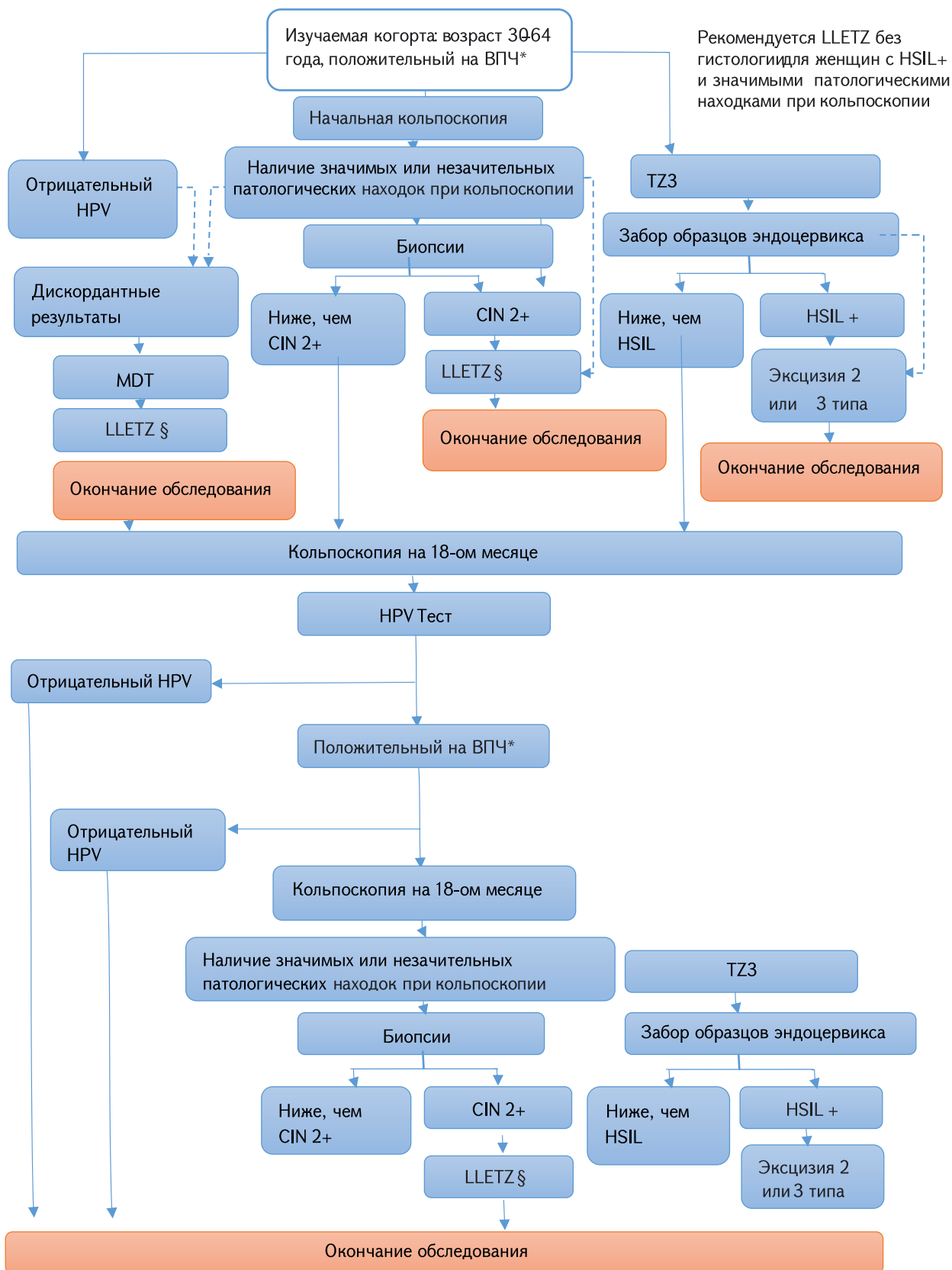


Рис. 5. Протокол применения кольпоскопии в алгоритме скрининговой диагностики РШМ

5. Анализ минимизации затрат производит сравнительную оценку затрат при двух и более вмешательствах, характеризующихся идентичным результатом при различной стоимости.

6. Оптимальным типом оценки считается показатель CUA (cost-utility analysis – стоимостно-утилитарный анализ).

7. Показатель анализа выгоды затрат (cost-benefit analysis) [106,107].

8. Показатель QALY (quality-adjusted life-years – сохранённые годы с учётом качества жизни»). QALY объединяет данные о продолжительности жизни и её качестве, является базисом для расчёта ICER и часто используется в купе с этим и другими показателями.

При этом, определение размера затрат на проведение диагностики базируется на четырёх этапах выполнения экономической оценки:

- ▶ учёте использованных ресурсов (перечень методов диагностики, рабочего времени персонала),

- ▶ количественной оценке использованных ресурсов,

- ▶ стоимостной оценке каждого из использованных ресурсов,

- ▶ дисконтировании (внесении поправок на неопределённость и время) [41].

Оценка результатов основывается на критериях улучшения состояния здоровья, а эффективность вмешательств рассматривается как сочетание пользы от лечения и экономических потерь от осложнений или побочного действия терапии.

В четырёх европейских странах было проведено исследование, показавшее, что ВПЧ-тест является оптимальным потенциалом для улучшения здоровья при разумных затратах по сравнению с нынешними скрининговыми стратегиями. В исследовании оценили экономическую эффективность включения ВПЧ-теста в существующую программу скрининга в Великобритании, Нидерландах, Франции и Италии в 2 двух группах обследуемых:

- ▶ 1-я группа включала пациенток, которым рекомендовалась цитология на протяжении всей жизни, с использованием ВПЧ-теста при сомнительных результатах цитологии («ВПЧ триаж»);

- ▶ 2-я группа – пациентки, которым было проведено цитологическое исследование до 30 лет, и ВПЧ-тестирование в сочетании с цитологией женщинам старше 30-летнего возраста («Комбинативное тестирование»). В исследовании изучили сокращение риска развития РШМ, повышение продолжительности жизни, пожизненных

затрат и возрастающих отношений рентабельности, выраженных стоимостью каждого года спасённой жизни.

Рентабельность для первой группы составляла меньше, чем 13 000 долларов США на каждый год спасённой жизни, а для второй группы этот показатель колебался в широких пределах (от 9800 до 75 900 долл. США), в зависимости от интервала скрининга. При этом, обе стратегии с включением ВПЧ-ДНК-теста показали большую эффективность, чем принятая тактика скрининга в этих странах [41].

Оптимальность диагностической тактики должна быть направлена, с одной стороны, на сокращение времени обследования, а с другой – на использование ресурсов в минимальном объёме [26].

В 2000 г. был проведён обзор важнейших программ скрининга на РШМ с целью оценки затрат и эффективности в странах ЕС. При охвате 25% во всех представленных странах наблюдается крайне низкий процент снижения потери лет жизни (от 21 до 25%). При увеличении охвата скринингом данный показатель увеличивается и составляет от 44 до 50% при 50% охвате; от 63 до 72% при 75% охвате; от 84 до 100% при 100% охвате. При этом, затраты на год сохранённой жизни колебались от 6 000 до 35 000 долл. США и зависели от интервала между тестами, возрастного диапазона женщин, программы скрининга и охвата [108].

Анализ соотношения стоимости и эффективности может осуществляться с использованием эмпирического (основанного на клинических исследованиях) или модельного подхода. В случае с профилактическими вакцинами против ВПЧ основная польза проявится через длительный промежуток времени, поэтому разрабатываются математические модели для проектирования влияния вакцинации за временным горизонтом клинических исследований. В случае проведения ВПЧ-вакцинации ожидаются добавочные затраты по сравнению с отсутствием вакцинации, а полученные QALYs являются разницей, накопленной в течение определённого периода времени между глобальными мировыми QALYs при наличии и в отсутствие вакцинации.

Ожидается, что основная польза ВПЧ-вакцинации будет заключаться в предотвращении смертных случаев, вызванных РШМ, в меньшей степени она повлияет на сокращение медицинских затрат на скрининг и заболевания, вызванные ВПЧ (если предположить, что не будет внесено изменений в скрининг). Имеется единое

мнение о том, что длительность эффективности вакцины является важным параметром определения стоимостной эффективности ВПЧ-вакцинации [17,107]. Однако, уже получены данные о 42% снижении числа эксцизий ШМ в группе вакцинированных женщин по сравнению с таковым в группе плацебо через 4 года наблюдения [21].

В последние годы проведено множество исследований, доказывающих клинико-экономическое превосходство теста на ВПЧ по сравнению с обычными цитологическими исследованиями [109-112].

При этом, в одном из этих исследований, проведённых Camros [111], было показано, что прирост эффективности, измеренный в количестве спасённых лет жизни, был абсолютно незначительным (0.005-0.073 YLS, 0.004-0.065 YLS, соответственно). С другой стороны, некоторые исследования, показавшие слабую экономическую эффективность ВПЧ-тестирования по сравнению с цитологическим исследованием мазка (в силу его более высокой стоимости) [113-115], тем не менее, презентуют серьёзные данные о более высокой клинической эффективности ВПЧ-ДНК-тестов из-за их большей чувствительности и воспроизводимости.

Порог экономической эффективности скрининга в большинстве исследований рассчитывается методом, рекомендованным Комиссией по макроэкономике и здоровью ВОЗ [116], который устанавливает значение валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения страны в качестве параметра для определения того, считается ли та или иная скрининговая технология рентабельной [6].

Основные выводы систематического обзора 15 исследований (проведённых в 12 странах) эффективности включения ВПЧ-тестирования показывают, что тест на ДНК ВПЧ оказался экономически эффективным по сравнению с традиционной цитологией мазка (Пап) у женщин из стран с низким и средним уровнем дохода для различных стратегий. При этом, наиболее успешной является стратегия с началом скрининга женщинам в возрасте 35 лет, с повторением его каждые 5 лет и проведением теста 2 или 3 раза на протяжении всей жизни [117].

Согласно данным другой группы исследователей, при относительно низком уровне дохода на душу населения в странах, включённых в исследование (страны с низким и средним уровнем дохода, с ВВП от 1702 до 6631 долларов США или от 1005 до 9486 долларов США), тест на ДНК ВПЧ оказался экономически наиболее

эффективным при различных скрининговых сценариях [6,112,113,118].

В исследованиях Tantitamit и соавт. [113] значение ICER было ниже порога рентабельности (с учётом ВВП на душу населения страны). Кроме того, прирост эффективности, измеренный с помощью CIN2+, обнаруженного в каждом случае, или полученного QALY, соответственно, также был небольшим (0,001; 0,05), что может свидетельствовать о необходимости тщательной оценки и серьёзных дополнительных исследований для принятия решения в пользу включения нового теста.

Проведённый сравнительный анализ информативности индекса качества сохранённых лет жизни и непосредственного количества сохранённых лет жизни показал, что тест на ДНК ВПЧ имел, соответственно, сильное и слабое доминирование, по сравнению с традиционной цитологией, в зависимости от используемой меры измерения эффективности (QALY или YLS), указывая во втором случае на более низкую эффективность, даже несмотря на сравнительно более низкую стоимость теста на ДНК ВПЧ [1,71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует особо отметить, что сопоставление вышеприведённых данных с результатами анализа проведённого в 2015-2021 гг. скрининга в РА позволяет сделать вывод о необходимости разработки и внедрения алгоритма скрининговой диагностики и лечения предраковых состояний ШМ и выявления РШМ на ранних курабельных стадиях его развития. При этом непреложными критериями адаптивности данного алгоритма станут его клинико-экономическая эффективность и оптимальность для условий РА с учётом социально-демографической характеристики когорты и локального менталитета. Необходимость разработки и осуществления специальной группы мер по увеличению охвата и клинико-экономической эффективности скрининговых мероприятий на базе данных индикаторов определяет высокую важность последних. Включение инновационных технологий в стратегию скрининговой диагностики РШМ станет, на наш взгляд, одной из важнейших вех на пути повышения эффективности менеджмента данного контингента больных в РА и может послужить адекватной моделью для внедрения её адаптированных модификаций в странах с аналогичными уровнем дохода и индикаторами характеристики когорты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский ВЕ, Аминодова ИП, Крючко ДС. Скрининг опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы: возможности и перспективы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;3:63-79
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e191-203
5. Korolenkova LI. Invasive cervical cancer. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Second edition. Geneva, 2014, 408 p. 5
6. Gossa W, Fetters DM. How should cervical cancer prevention be improved in LMICs? *AMA J Ethics.* 2020;22(2):E126-E134
7. Lemp JM, De Neve JW, Bussmann H et al. Lifetime prevalence of cervical cancer screening in 55 low- and middle-income countries. *JAMA.* 2020;324:1532-42
8. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1-636
9. Cancer screening in European Region, 2017. Report on Implementation of the Council Recommendation on Cancer screening. health.ec.europa.eu/system/files/201705/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en_0.pdf. Accessed: 26 December 2023
10. Arbyn M, Rebolj M, De Kok I et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer.* 2009;45(15):2671-8
11. Herrero R, Murillo R. Cervical cancer. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention.* 4th ed. Oxford University Press; 2018:925-946
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34
13. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. Cervix Cancer Screening. IARC Press; 2005
14. Bray F, Loos AH, McCarron P et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:677-86
15. Utada M, Chernyavskiy P, Lee WJ et al. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women: comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *Int J Cancer.* 2019;144:2144-52
16. Castanon A, Sasieni P. Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20-24 years in England a cause for concern? *Prev Med.* 2018;107:21-8
17. McDonald SA, Qendri V, Berkhof J et al. Disease burden of human papillomavirus infection in the Netherlands, 1989-2014: the gap between females and males is diminishing. *Cancer Causes Control.* 2017;28:203-14
18. Pilleron S, Cabasag CJ, Ferlay J et al. Cervical cancer burden in Latin America and the Caribbean: where are we? *Int J Cancer.* 2020;147:1638-48
19. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A et al. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in central and eastern Europe and central Asia. *Vaccine.* 2013;31(S7):H32-H45
20. PATH. Global HPV Vaccine Introduction Overview: projected and current national introductions, demonstration/ pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006-2023). PATH; 2020
21. Vaccarella S, Laversanne M, Ferlay J, Bray F. Cervical cancer in Africa, Latin America and the Caribbean and Asia: regional inequalities and changing trends. *Int J Cancer.* 2017;141:1997-2001
22. Jedy-Agba E, Joko WY, Liu B et al. Trends in cervical cancer incidence in sub-Saharan Africa. *Br J Cancer.* 2020;123:148-54
23. Palmer T, Wallace L, Pollock KG et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:l1161
24. Lei J, Ploner A, Elfstrom KM et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:1340-8
25. World Health Organization (WHO). 'Best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases: updated Appendix 3 of the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020. WHO; 2017
26. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. WHO; 2019
27. World Health Organization (WHO). WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. WHO; 2018
28. Canfell K, Kim JJ, Brisson M et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;395:591-603
29. Brisson M, Kim JJ, Canfell K et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;395:575-90
30. Canfell K, Shi JF, Lew JB et al. Prevention of cervical cancer in rural China: evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies. *Vaccine.* 2011;29:2487-94
31. Campos NG, Sharma M, Clark A et al. The health and economic impact of scaling cervical cancer prevention in 50 low and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(S1):47-56
32. Bosch FX, Robles C, Diaz M et al. HPV FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:119-32

33. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:321-46
34. Роговская СИ, Липова ЕВ. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство. М.; 2016. 832
35. Бибнева ТН, Радзинский ВЕ, Костин ИН, Покуль ЛВ. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки. *Доктор.Ру.* 2017;9(138):33-7
36. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017;179:168-82
37. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016;4:58
38. Piroozmand A, Mostafavi Zadeh SM, Madani A et al. The association of high risk human papillomaviruses in patients with cervical cancer: an evidence based study on patients with squamous cell dysplasia or carcinoma for evaluation of 23 human papilloma virus genotypes. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(4):e32728
39. Valle I, Tramalloni D, Bragazzi NL. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J Prev Med. Hyg.* 2015;10(56):21-7
40. Min KJ, Lee JK, So KA, Kim MK. Association between passive smoking and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 1 in Korean women. *J Epidemiol.* 2018;28:48-53
41. Роговская СИ, Бадалова ЛА. Оценка клинической и экономической эффективности методов диагностики цервикальных неоплазий. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011;11(4):39-44
42. Կուլչոյան ԼՍ. Հայաստանի Հանրապետությունում արգանդի պարանոցի քաղցկեղի տարածվածությունը եվ սքրինինգային հետազոտության տվյալները: Բժշկություն, գիտություն և կրտություն. 2017;23:90
43. Խաչատրյան Ս, Անդրեասյան Դ, Բազարյան Ա, Սիմոնյան Ս, Մուրադյան Գ. ՀՀ ԱՆ ԱԱԻ, 2016: Առողջություն և առողջապահություն, 2016, վիճակագրական տարեգիրք, Երևան, 2016, էջ 217
44. Խաչատրյան Ս, Անդրեասյան Դ, Բազարյան Ա, Սիմոնյան Ս, Մուրադյան Գ. Առողջության և առողջապահության տարեգիրք, Երևան, 2023: ՀՀ ԱՆ ԱԱԻ, 2023
45. World Health Organization; Report 2016. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/1/9241547338_eng.pdf. Accessed: 26 December 2023
46. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf. Accessed: 26 December 2023
47. Global health observatory: the data repository [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 Guide to cancer early diagnosis.
48. Avoidable mortality: ECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death, 2022 [oecd.org/health/health-systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-](https://www.oecd.org/health/health-systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf)
- [Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf](https://www.oecd.org/health/health-systems/Avoidable-mortality-2019-Joint-OECD-Eurostat-List-preventable-treatable-causes-of-death.pdf). Accessed: 26 December 2023
49. Cervical Cancer is Preventable. CDC. [cdc.gov/vitalsigns/cervical-cancer/index.html?fbclid=IwAR3ZB-vRGtb9UlyWbU46oKNDNgbpJeF5E2B7diWgiGRG_HwjHtKG686BLqzQ#:~:text=As%20many%20as%2093%25%20of,HPV%20\(human%20papillomavirus\)%20vaccination](https://www.cdc.gov/vitalsigns/cervical-cancer/index.html?fbclid=IwAR3ZB-vRGtb9UlyWbU46oKNDNgbpJeF5E2B7diWgiGRG_HwjHtKG686BLqzQ#:~:text=As%20many%20as%2093%25%20of,HPV%20(human%20papillomavirus)%20vaccination). Accessed: 26 December 2023
50. Cancer control knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Geneva, World Health Organization, 2006
51. Սարիբեկյան Կ, Ավագյան Գ, Փանաջյան Գ, Օհանյան Ա. Արգանդի պարանոցի նախաքաղցկեղային վիճակների վաղ հայտնաբերում, վարում և քաղցկեղի կանխարգելում: Ազգային ուղեցույց առողջության առաջնային պահպանման օղակի բուժաշխատողների համար: ՀՀ ԱՆ ԱԾԻԳ, 2014
52. Jeronimo J, Castle PE, Temin S et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol.* 2017;3(5):635-57
53. WHO Regional Office for Europe. Cancer. Screening and early detection. [who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-screening-and-early-detection-of-cancer](https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/cancer-screening-and-early-detection-of-cancer). Accessed: 26 December 2023
54. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(7):674-86
55. Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *Br Med Bull.* 1971;27(1):3-8
56. Ենաևա ՄՅ, Նոսկովա ԿԿ. Лабораторные методы исследования в мировой практике скрининга рака шейки матки. *Российский онкологический журнал.* 2021;26(5)177-87
57. Димитриади ТА, Кит ОИ, Бурцев ДВ. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017;4-2(196-2):26-32
58. Cancer screening in European Region. Report on implementation of the Council Recommendation on Cancer screening 2017. health.ec.europa.eu/system/files/201705/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en_0.pdf. Accessed: 26 December 2023
59. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer.* 2013;49:3262-73
60. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2:35
61. Minkina GN. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017;11(1):56-63
62. Nanda K, McCrory DC, Myers ER et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9
63. Srisomboon S, Tantipalakorn C, Charoenkwan K,

- Srisomboon J. Cervical screening results leading to detection of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(2):377-382
64. Савостикова МВ, Короленкова ЛИ, Федосеева ЕС, Пименова ВВ. Опыт применения жидкостной технологии BD SUREPATH™ для ранней диагностики и скрининга предраковых поражений шейки матки и рака шейки матки в Ростовской области. *Гинекологическая онкология.* 2018;4:50-60
65. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383:524-532
66. Rozemeijer K, Naber SK, Penning C et al. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study. *BMJ.* 2017;356:j504
67. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control.* 2016;27(1):15-25
68. Phaliwong P, Pariyawateekul P, Khuakoonratt N et al. Cervical Cancer detection between conventional and liquid based cervical cytology: a 6-year experience in Northern Bangkok Thailand. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 2018;19(5):1331-6
69. Ito K, Kimura R, Konishi H et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol.* 2020.;50(2):138-44
70. Antinyan A, Bertoni M, Corazzini L. Cervical cancer screening invitations in low and middle income countries: Evidence from Armenia. *Soc Sci Med.* 2021;273:113739
71. Rezende GAS, Rezende MT, Carneiro CM. Low-cost interventions to improve cervical cancer screening: an integrative review. *Oncol Nurs Forum.* 2022;50(1):59-78
72. Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):384
73. Сингер А, Хан А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: пер с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 312
74. Valls J, Baena A, Venegas G et al. Performance of standardised colposcopy to detect cervical precancer and cancer for triage of women testing positive for human papillomavirus: results from the ESTAMPA multicentric screening study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(3):e350-e360
75. Arbyn M, Smith SB, Temin S et al. Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ.* 2018;363:k4823
76. Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low and middle-income countries: a systematic review. *Int J Cancer.* 2017;141:437-46
77. Malone C, Barnabas RV, Buist DSM, Tiro JA, Winer RL. Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: a systematic review. *Prev Med.* 2020;132:105953
78. Sitarz K, Szostek S. Food and drug administration – approved molecular methods for detecting human papillomavirus infection. *Ginekol Pol.* 2019;90(2):104-8
79. Najib FS, Hashemi M, Shiravani Z et al. Diagnostic accuracy of cervical pap smear and colposcopy in detecting premalignant and malignant lesions of cervix. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11:453-58
80. PAHO. Integrating HPV testing in cervical cancer screening program: a manual for program managers. Washington, D.C.: PAHO, 2016. paho.org/hq/dmdocuments/2016/manual-VPH-English-FINAL-version.pdf. Accessed: 26 December 2023
81. Tewari P, White C, Kelly L et al. Clinical performance of the Cobas 4800 HPV test and the Aptima HPV assay in the management of women referred to colposcopy with minor cytological abnormalities. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(12):987-92
82. Bottari F, Boveri S, Iacobone AD et al. Transition from Hybrid Capture 2 to Cobas 4800 in Hpv detection: sensitivity and specificity for Cin2+ in two time periods. *Infect Dis (Lond).* 2018;50(7):554-9
83. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(7):674-86
84. Pretorius RG, Belinson JL, Burchette RJ et al. Key determinants of the value of random cervical biopsy at colposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23:241-7
85. Porras C, Wentzensen N, Rodríguez AC et al. Switch from cytologybased to human papillomavirus test-based cervical screening: implications for colposcopy. *Int J Cancer* 2012;130:1879-8
86. Takahashi T, Matsuoka H, Sakurai R et al. Development of a prognostic prediction support system for cervical intraepithelial neoplasia using artificial intelligence-based diagnosis. *J Gynecol Oncol.* 2022;33(5):e57
87. Zhao Y, Li Y, Xing L et al. The performance of artificial intelligence in cervical colposcopy: a retrospective data analysis. *J Oncol.* 2022;2022:4370851
88. Zimmer-Stelmach A, Zak J, Pawlosek A et al. The application of artificial intelligence-assisted colposcopy in a tertiary care hospital within a cervical pathology diagnostic unit. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):106
89. Ito Y, Miyoshi A, Ueda Y et al. An artificial intelligence-assisted diagnostic system improves the accuracy of image diagnosis of uterine cervical lesions. *Mol Clin Oncol.* 2022;16(2):27
90. Wu A, Xue P, Abulizi G et al. Artificial intelligence in colposcopic examination: A promising tool to assist junior colposcopists. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1060451
91. Kim S, Lee H, Lee S et al. Role of artificial intelligence interpretation of colposcopic images in cervical cancer screening. *Healthcare (Basel).* 2022;10(3):468
92. Xue P, Tang C, Li Q et al. Development and validation of an artificial intelligence system for grading colposcopic impressions and guiding biopsies. *BMC Med.* 2020;18(1):406
93. Allia E, Ronco G, Coccia A et al. Interpretation of p16(INK4a) /Ki-67 dual immunostaining for the triage of human papillomavirus-positive women by experts and nonexperts in cervical cytology. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(4):212-8

94. Tjalma WAA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:275-80
95. Abreu AL, Silva RA, Fernandes S. Validation of CINtec® PLUS cytology kit in the diagnosis of persistent HPV infections – cohort study in the Portuguese population. *J Cytol.* 2021;38(2):94-100
96. Vale DB, Silva MT, Discacciati MG et al. Is the HPV-test more cost-effective than cytology in cervical cancer screening? An economic analysis from a middle-income country. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251688
97. Huchko MJ, Sneden J, Zakaras JM et al. A randomized trial comparing the diagnostic accuracy of visual inspection with acetic acid to Visual Inspection with Lugol's Iodine for cervical cancer screening in HIV-infected women. *PLoS One.* 2015;10(4):e0118568
98. Sohn E. Better cancer screening in resource-poor nations. *Nature.* 2020;579(7800):S17-S19
99. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J, Snow J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968
100. Tangka FK, Howard DH, Royalty J et al. Cervical cancer screening of underserved women in the United States: results from the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1997-2012. *Cancer Causes Control.* 2015;26(5):671-86
101. Blake KD, Moss JL, Gaysynsky A et al. Making the case for investment in rural cancer control: an analysis of rural cancer incidence, mortality, and funding trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(7):992-7
102. Paulauskiene J, Ivanauskiene R, Skrodeniene E, Petkeviciene J. Organised versus opportunistic cervical cancer screening in urban and rural regions of Lithuania. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):570
103. Cooper EC, Maher JA, Naaseh A et al. Implementation of human papillomavirus video education for women participating in mass cervical cancer screening in Tanzania. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):105.e1-e9
104. Eghbal SB, Karimy M, Kasmaei P et al. Evaluating the effect of an educational program on increasing cervical cancer screening behavior among rural women in Guilan, Iran. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):149
105. Ndejjo R, Mukama T, Musabyimana A, Musoke D. Uptake of cervical cancer screening and associated factors among women in rural Uganda: a cross sectional study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149696
106. Holme F, Kapambwe S, Nessa A et al. Scaling up proven innovative cervical cancer screening strategies: challenges and opportunities in implementation at the population level in low- and lower-middle income countries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(S1):63-68
107. Brent RJ. Cost-benefit analysis versus cost-effectiveness analysis from a societal perspective in healthcare. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):4637
108. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2020;127:207-23
109. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16086
110. Bosch FX, Robles C, Díaz M et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(2):119-32
111. Campos NG, Mvundura M, Jeronimo J et al. Cost-effectiveness of HPV-based cervical cancer screening in the public health system in Nicaragua. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015048
112. Nahvijou A, Daroudi R, Tahmasebi M et al. Cost-effectiveness of different cervical screening strategies in islamic republic of iran: a middle-income country with a low incidence rate of cervical cancer. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156705
113. Tantitamit T, Termrungruanglert W, Oranratanaphan S et al. Cost-effectiveness analysis of different management strategies for detection CIN2+ of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) Pap smear in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(16):6857-62
114. Termrungruanglert W, Khemapech N, Tantitamit T, Havanond P. Cost effectiveness analysis of HPV primary screening and dual stain cytology triage compared with cervical cytology. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(2):e17
115. The World Bank. World bank country and lending groups. datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups. Accessed: 26 December 2023
116. Viscondi JYK, Faustino CG, Campolina AG et al. Simple but not simpler: a systematic review of Markov models for economic evaluation of cervical cancer screening. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e385
117. Casas CPR, Albuquerque RCR, Loureiro RB et al. Cervical cancer screening in low- and middle-income countries: A systematic review of economic evaluation studies. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100080
118. Termrungruanglert W, Khemapech N, Tantitamit T et al. Cost-effectiveness analysis study of HPV testing as a primary cervical cancer screening in Thailand. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;22:58-63.

Արգանդի վզիկի քաղցկեղի սքրինինգի մեթոդաբանությունը և արդյունավետությունը համաշխարհային պրակտիկայում

Վահե Տեր-Մինասյան

Գինեկոլոգիայի ամբիոն: Ակադ. Ս.Խ.Ավդալբեկյանի անվ. Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, ՀՀ ԱՆ, Երևան, Հայաստան

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Այս հոդվածում ձեռնարկվել է արգանդի վզիկի քաղցկեղի (ԱՎՔ) համաճարակաբանական ասպեկտների վերաբերյալ տվյալների ընդհանրացված ներկայացում, ԱՎՔ սքրինինգի մեթոդաբանության ժամանակակից մոտեցումները, ինչպես նաև տարբեր սքրինինգային ռազմավարությունների կլինիկատնտեսական արդյունավետության վերլուծության արդյունքները, որոնք հասանելի են եղել անգլերեն, հայերեն և ռուսերեն գրականության մեջ: Վերլուծվել է 118 աղբյուր, որոնցից մոտ 95%-ը հրապարակվել է վերջին 10 տարում: Հետազոտությունների ընտրությունը կատարվել է ԱՎՔ այս ասպեկտների վերաբերյալ իրականացված հետազոտության առարկաների համապատասխանության սկզբունքով: Ուսումնասիրված տվյալները ներառել են ԱՀԿ, առանձին երկրների (մասնավորապես՝ ՀՀ) առողջապահական մարմինների զեկույցներն ու առաջարկությունները, առանձին հեղինակների կլինիկական և տնտեսական ուսումնասիրությունների արդյունքները, ինչպես նաև գրականության համակարգված ակնարկներ, առանձին սքրինինգային մեթոդները և դրանց համակցությունները: Հատկապես ուշագրավ են ԱՀԿ և ԱՄՆ կանխարգելման ծառայությունների հատուկ աշխատանքային խմբերի, ինչպես նաև եվրոպական բազմակենտրոն հետազոտությունների տվյալները, որոնք համեմատում են տարբեր սքրինինգային ռազմավարությունների կլինիկատնտեսական արդյունավետությունը եկամտի տարբեր մակարդակ ունեցող երկրներում: Ինչպես հայտնի է, ԱՎՔ սքրինինգի մեթոդների զինանոցը, որը նախկինում ներկայացված էր հիմնականում բջջաբանական հետազոտությամբ և դրա մոդիֆիկացիաներով, վերջին տարիներին համարվել է տարբեր նորարարական մեթոդներով,

ինչը նպաստում է դրանք ներառող սքրինինգային ռազմավարությունների կլինիկատնտեսական արդյունավետության բարձրացմանը: Բջջաբանական հետազոտությունն աստիճանաբար փոխարինող (առաջինի համեմատաբար ցածր զգայունության պատճառով) ՄՊՎ թեստը նույնպես միանշանակորեն ընդունելի չի համարվում (կախված մի շարք հանգամանքներից) իր բարձր արժեքի պատճառով: Տարատես (առողջապահության մատչելիության, ծախսարդյունավետության և այլն) շրջաններում կոլպոսկոպիայի արդյունքներն ուսումնասիրելիս ցույց է տրվել, որ սքրինինգային ծրագրում կոլպոսկոպիայի ընդգրկումը նպաստում է ՄՊՎ-դրական կանանց արդյունավետ տեսակավորման գործելակարգի պատշաճ ստանդարտացմանը: Այդուհանդերձ, կոլպոսկոպիստների ուսուցումն ու փորձը, հավաքված բիոպսիաների քանակը և էնդոցերվիկալ նմուշների (TZ2 կամ TZ3) ու էկտոցերվիքսի բիոպսիաների հավաքման կոնկրետ վայրը գործոններ են, որոնք էապես ազդում են սքրինինգային ծրագրերի կլինիկատնտեսական արդյունավետության վրա: Կոլպոսկոպիայի արդյունքների որակավորման համար արհեստական բանականության օգտագործման վերաբերյալ վերջին տարիներին հրապարակված տվյալները միանշանակորեն ցույց են տալիս այս տարբերակի վավերականությունը՝ որպես ԱՎՔ սքրինինգի կլինիկատնտեսական արդյունավետության բարձրացմանը նպաստող գործոն: Վերոնշյալ տվյալների համեմատությունը 2015-2021 թթ. ՀՀ-ում իրականացված սքրինինգի վերլուծության արդյունքների հետ թույլ է տալիս եզրակացնել, որ անհրաժեշտ է մշակել և ներդնել արգանդի վզիկի նախաքաղցկեղային վիճակների ախտորոշման ու բուժման կլինիկապես և տնտեսապես արդյունավետ ալգորիթմ ԱՎՔ հայտնաբերումը դրա զարգացման վաղ բուժելի փուլերում ապահովելու համար: Կարծում ենք, որ ԱՎՔ սքրինինգային ախտորոշման ռազմավարության մեջ նորարարական տեխնոլոգիաների ներդրումը կլինի հիվանդների այս կոնտինգենտի վարման արդյունավետության բարձրացման ճանապարհին կարևորագույն հանգրվաններից մեկը:

Հիմնաբառեր. արգանդի վզիկի քաղցկեղ, սքրինինգ, կլինիկատնտեսական արդյունավետություն

Methodology and Effectiveness of Cervical Cancer Screening in World Practice

Vahe Ter-Minasyan

Chair of gynecology Avdalbekyan National Institute of Health, MoH RA, Yerevan, Armenia

ABSTRACT

In this paper, we have undertaken a generalized presentation of data on the epidemiological aspects of cervical cancer (CC), modern approaches to the methodology of screening for CC, as well as the results of an analysis of the clinical and economic effectiveness of various screening strategies available in the English, Armenian and Russian literature available to us. A total of 118 sources were analyzed, about 95% of which were published in the last 10 years. The selection was made according to the principle of compliance of the subjects of the conducted research with modern ideas about these aspects of cervical cancer. The studied data included reports and recommendations from WHO, health authorities of individual countries (in particular, the RA), the results of clinical and economic studies of individual authors, as well as systematic reviews of the literature – the results of studying the effectiveness of individual screening methods and their combinations. Of particular note are data published by WHO and the US Prevention Services Special Task Forces, as well as authors of European multicenter studies comparing the clinical and cost-effectiveness of different screening strategies in countries with different income levels. As is known, the arsenal of cervical cancer screening methods, previously represented mainly by cytological examination and its modifications, has been replenished in recent years with various innovative methods, which contributes to an increase in

the clinical and economic efficiency of screening strategies that include them. Gradually displacing cytological examination (due to the relatively its low sensitivity) HPV test is also not considered absolutely acceptable (depending on a number of circumstances) due to its high cost. When examining the results of colposcopy in heterogeneous (in terms of access to health care, cost-effectiveness, etc.) regions, it was shown that the inclusion of colposcopy in the screening program contributes to the proper standardization of the protocol for the effective triage of HPV-positive women. However, the training and experience of colposcopists, the number of biopsies collected, and the specific location of collection of endocervical specimens (TZ2 or TZ3) and ectocervix biopsies are or are factors that significantly affect the clinical and cost-effectiveness of screening programs. The data published in recent years on the use of artificial intelligence to qualify the results of colposcopy unambiguously indicate the validity of this option as a factor contributing to an increase in the clinical and economic efficiency of cervical cancer screening. Comparison of the above data with the results of the analysis of the screening conducted in 2015-2021 in Armenia allows us to conclude that it is necessary to develop and implement an optimal clinical and cost-effective algorithm for screening diagnostics and treatment of precancerous conditions of the cervix and the detection of cervical cancer in the early curable stages of its development for RA. The introduction of innovative technologies in the strategy of screening diagnostics of cervical cancer will, in our opinion, be one of the most important milestones on the way to improving the management efficiency of this contingent of patients.

Keywords: cervical cancer, screening, clinical-economic effectiveness