

Целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Т.Ю. Пестрикова✉, А.Ф. Исмаилова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 78 женщин в возрасте от 25 до 45 лет с CIN II–III. Диагноз верифицировали на основании данных клинического, цитологического, кольпоскопического и гистологического исследований. Типирование вируса папилломы человека (ВПЧ) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (Квант 21).

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с CIN II–III обязательной фоновой патологией является хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ. Вне зависимости от степени выраженности CIN (II или III) преобладал ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ высокого онкологического риска (41,03 и 25,64% соответственно). Результат ВПЧ-нагрузки выражался в десятичных логарифмах (Lg). Коэкспрессия онкобелка p16ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках эпителия отмечена при параметрах вирусной нагрузки 3–5 Lg в 64,10% случаев, а при показателях >5 Lg – в 100% случаев.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости более широкого использования иммуноцитохимического исследования для определения маркеров p16ink4a и Ki-67 при первичном скрининге, что позволит усовершенствовать тактику ведения больных с цервикальным предраком. Персистирующее течение ВПЧ у больных с CIN II при наличии признаков коэкспрессии p16ink4a и Ki-67 диктует целесообразность петлевой эксцизии шейки матки с последующей оценкой краев резекции и контролем через 6 мес согласно клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, иммуноцитохимическое исследование, онкобелки

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф. Целесообразность иммуноцитохимического исследования как маркера пролиферативной активности при цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Гинекология. 2022;24(1):47–50. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201390

ORIGINAL ARTICLE

Expediency of immunocytochemical study as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Ainur F. Ismaylova

The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the feasibility of using immunocytochemical studies as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. A comprehensive examination of 78 women, aged 25 to 45 years, with the presence of cervical intraepithelial neoplasia was carried out. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of data from clinical, cytological, colposcopic, histological studies. Human papillomavirus typing was carried out using the polymerase chain reaction method (Kvant 21 test).

Results. The results obtained in our study indicate that in patients with CIN II, III, chronic cervicitis associated with human papillomavirus (HPV) is an obligatory background pathology. Regardless of the severity of cervical dysplasia (CIN II–III), among the various types of HPV, HPV type 16 and associations of various HPV types of high oncological risk prevailed (41.03 and 25.64%, respectively). The HPV load result was expressed in decimal logarithms (Lg). Co-expression of p16ink4a oncoprotein and proliferative activity marker Ki-67 in epithelial cells was observed at viral load parameters of 3–5 Lg in 64.10% of cases, and at values of >5 Lg – in 100% of cases.

Conclusion. Our data indicate the need for wider use of non-invasive determination of markers p16ink4a and Ki-67 during primary screening, which will improve the tactics of managing patients with cervical precancer. Persistent course of human papillomavirus in patients with cervical intraepithelial neoplasia II in the presence of signs of coexpression of p16ink4a and Ki-67 dictates the inexpediency of performing cervical excision with subsequent control after 6 months.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, immunocytochemical study, oncoproteins

For citation: Pestrikova TYu, Ismaylova AF. Expediency of immunocytochemical study as a marker of proliferative activity in cervical intraepithelial neoplasia. Gynecology. 2022;24(1):47–50. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201390

Информация об авторах / Information about the authors

✉Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Исмаилова Айнура Фаиг кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

✉Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ainur F. Ismaylova – Graduate Student, The Far Eastern State Medical University. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

Проблема рака шейки матки (РШМ) в течение многих десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов. Злокачественные опухоли шейки матки занимают лидирующую позицию среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы, несмотря на гораздо более эффективный скрининг по сравнению с этим заболеванием [1, 2].

Если сегодня не проводить своевременные мероприятия по профилактике и лечению РШМ, то после 2050 г. им ежегодно в мире будет заболеть 1 млн женщин. В течение последнего десятилетия в России отмечают постепенный рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост составил 2,21%, общий – 25,18%. РШМ является одной из нозологических форм, удовлетворяющих всем требованиям популяционного скрининга [1].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – предраковое поражение, имеющее 3 степени выраженности (отражающие стадии развития изменений): дисплазия слабой степени (CIN I), дисплазия умеренной степени (CIN II) и дисплазия тяжелой степени (CIN III) [3, 4]. При отсутствии лечения CIN II или CIN III (в совокупности называемые Н-SIL) в 75% случаев прогрессируют в РШМ [5].

В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов и Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» отмечено, что для дифференциальной диагностики степени тяжести поражения шейки матки целесообразно определять индекс пролиферативной активности экспрессии p16ink4a/Ki-67 в ходе иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования [6].

На основании вышеизложенного, целью нашего исследования было оценить целесообразность ИЦХ-исследования как маркера пролиферативной активности при CIN II–III.

Материалы и методы

Мы провели комплексное обследование 78 женщин в возрасте от 25 до 45 лет, которых распределили на 2 группы в зависимости от верификации диагноза. В 1-ю группу вошли 39 пациенток с верифицированным диагнозом N87.1 «дисплазия умеренной степени тяжести» (CIN II); во 2-ю включили 39 пациенток с верифицированным диагнозом N87.2 «дисплазия тяжелой степени тяжести» (CIN III).

Мы проанализировали клинические и лабораторные данные пациенток 1 и 2-й групп, обследование которых проводили согласно клиническим рекомендациям 2020 г. [6]. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени выполняли для определения сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, а также инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Результаты цитологического исследования оценивали согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификацией Bethesda. Изменения на шейке матки, связанные с CIN I, CIN II и CIN III, соответствовали плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям L-SIL и H-SIL.

Типирование вируса папилломы человека (ВПЧ) осуществляли с помощью ПЦР-теста «Квант 21». Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной и качественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), включая высоко- и низкоонкогенные типы.

Абсолютный результат ВПЧ-нагрузки выражался в десятичных логарифмах (Lg): значение 3 соответствовало вирусной нагрузке 1000 копий вируса в образце:

- менее 3 Lg (ВПЧ/10×5 клеток) – ВПЧ указанных типов в организме есть, но количество вирусной нагрузки мало, поэтому ВПЧ не может вызвать какие-либо заболевания;
- 3–5 Lg (ВПЧ/10×5 клеток) – клинически значимое количество ВПЧ, вирусной нагрузки достаточно, чтобы вызвать заболевание;
- более 5 Lg (ВПЧ/10×5 клеток) – повышенная вирусная нагрузка, есть высокий риск серьезных последствий.

Экспрессию белков p16ink4a и Ki-67 определяли с помощью ИЦХ-исследования соскобов шейки матки, включая жидкостную цитологию с окрашиванием по Папаниколау. ИЦХ-исследование – это комбинация цитологического и иммуноферментного методов, оно выявляет патологический процесс непосредственно в исследуемой клетке, а также определяет параметры агрессивности ВПЧ. Диагностическим критерием патологического процесса является определение наличия онкобелков p16ink4a и Ki-67, концентрация которых повышается в ответ на действие вируса (на количество вирусной нагрузки).

Кольпоскопию проводили по общепринятой методике на аппарате OLYMPUS OCS-500. Кольпоскопическую картину интерпретировали по Международной классификации кольпоскопических терминов Рио-де-Жанейро (2011 г.). Расширенная кольпоскопия позволяет выявить аномальные кольпоскопические картины (грубый ацетобелый эпителий, мозаику, пунктацию, резко контрастную йоднегативную зону, открытые железы с ороговением, атипичные сосуды и т.д.).

Рассчитывали относительные показатели (Р) и их ошибки (m), оценивали межгрупповые и внутригрупповые различия. Расчет производили с помощью пакета прикладных программ MS Office 2017 и STATISTICA 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Верификация диагноза у пациенток групп обследования состояла из трех этапов. На 1-м этапе на основании данных клинического исследования, результатов микроскопии влагалищных мазков, бактериологического метода и данных ПЦР пациенткам после постановки первоначального диагноза цервицита, бактериального вагиноза назначали антимикробную терапию с учетом этиологии микробных возбудителей и их чувствительности к препаратам и проводили контроль эффективности лечения (через 4–6 нед). Во 2-й этап входили цитологическое исследование, ИЦХ-исследование, определение типов ВПЧ, расширенная кольпоскопия. На 3-м этапе проводили прицельную и петлеую биопсию шейки матки с последующим гистологическим исследованием удаленного материала и окончательно верифицировали диагноз.

Результаты

На момент обращения к гинекологу 33 (84,62±5,78%) женщины из 1-й группы и 34 женщины (87,18±5,35%) из 2-й предъявляли жалобы на зуд, жжение в области наружных половых органов и чувство дискомфорта во влагалище. Выделения из половых путей беспокоили 37 (94,87±3,53%) пациенток и 34 (87,18±5,35%) пациентки 1 и 2-й групп соответственно ($p > 0,05$). При микроскопическом исследовании у 34 (87,18±5,35%) пациенток 1-й группы и у 37 (94,87±3,53%) пациенток 2-й группы выявлено повышенное количество лейкоцитов в цервикальном канале (30–50 в поле зрения).

Таблица 1. Частота встречаемости типов ВПЧ у пациенток группы наблюдения**Table 1. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in patients of follow up group**

Типы ВПЧ	1-я группа P±m (%)	2-я группа P±m (%)	p
16	16 (41,03±7,88)	19 (48,72±8,00)	0,506
33	6 (15,38±5,78)	6 (15,38±5,78)	–
18	4 (10,26±4,86)	5 (12,82±5,35)	0,740
44	4 (10,26±4,86)	4 (10,26±4,86)	–
31	3 (7,69±4,27)	3 (7,69±4,27)	–
Ассоциации нескольких типов ВПЧ (16, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68)	10 (25,64±6,99)	12 (30,77±7,39)	0,626

ИППП были выявлены у 16 (41,03±7,88%) женщин из 1-й группы и у 19 (48,72±8,00%) – из 2-й. В титрах, превышающих референсные значения, были обнаружены *Ureaplasma urealyticum* у 14 (35,9±7,68%) и у 16 (41,03±7,88%); *Mycoplasma hominis* – у 7 (17,95±6,24%) и у 5 (12,82±5,35%); *Chlamydia trachomatis* – у 8 (20,51±6,47%) и у 9 (23,08±6,75%); *Trichomonas vaginalis* – у 3 (7,69±4,27%) и у 2 (5,13±3,53%) пациенток 1 и 2-й групп соответственно. У 9 (23,08±6,75%) обследуемых женщин из 1-й группы и у 10 (25,64±6,99%) из 2-й была обнаружена цитомегаловирусная инфекция. Ассоциации микроорганизмов имели место у 16 (41,03±7,88%) и у 19 (48,72±8,00%) женщин 1 и 2-й групп соответственно. Бактериальный вагиноз был у 34 (87,18±5,35%) пациенток из 1-й группы и у 29 (74,36±6,99%) – из 2-й.

После антимикробной терапии на 1-м этапе наблюдения и после того, как были получены результаты, свидетельствовавшие об отсутствии воспалительного процесса, обследование пациенток продолжили на 2-м этапе наблюдения. Данные цитологического исследования показали у всех 78 (100,0%) пациенток H-SIL.

Частота встречаемости типов ВПЧ представлена в табл. 1. Статистически значимого различия между данными в группах получено не было. Лидирующие позиции занимали ВПЧ 16-го типа и ассоциации нескольких типов ВПЧ.

Дисперсионный анализ также не показал наличия межгрупповой зависимости степени дисплазии от типов ВПЧ ($p=0,276$), в 1 и 2-й группах преобладал ВПЧ 16-го типа.

В табл. 2 представлены результаты цитологического, кольпоскопического и ИЦХ-исследований (определения экспрессии белков p16ink4a и Ki-67) у пациенток 1 и 2-й групп в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ.

Вирусная нагрузка у пациенток 1-й группы соответствовала параметру 3–5 Lg. При данном показателе у всех пациенток выявлялась аномальная кольпоскопическая картина, а коэкспрессия онкобелка p16ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках плоского эпителия – у 25 (64,10±7,68%) женщин (табл. 2).

У всех пациенток 2-й группы вирусная нагрузка соответствовала показателю >5 Lg. Аномальная кольпоскопическая

картина и коэкспрессия онкобелка p16ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках плоского эпителия выявлялись у всех пациенток (табл. 2).

Результаты гистологического исследования биопсий шейки матки на 3-м этапе обследования подтвердили наличие H-SIL у пациенток обеих групп. В качестве фоновой патологии у всех пациенток был хронический цервицит с койлоцитарной трансформацией.

Поскольку возраст пациенток 1-й группы превышал порог 25 лет, дальнейшая тактика их ведения заключалась в эксцизии шейки матки с последующим цитологическим исследованием, ВПЧ-тестированием и при необходимости кольпоскопическим контролем 1 раз в 6 мес в течение 2 лет. Обязательным компонентом наблюдения было проведение этиотропной коррекции обострения хронического цервицита.

Тактика ведения пациенток 2-й группы включала петлевую электрокоагуляцию шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала с патогистологическим исследованием (в гистологическом отчете: в краях резекции наличие или отсутствие интраэпителиального поражения и глубина удаления пораженного участка не менее 6 мм), а также цитологическим, кольпоскопическим исследованиями и контрольным ВПЧ-тестированием через 2–4 мес. По результатам повторного контроля 19 (48,72±8,00%) пациенткам старше 40 лет, имевшим аномальную кольпоскопическую картину 2-й степени и позитивный анализ на ВПЧ с сохранением вирусной нагрузки, при их добровольном согласии выполнили гистерэктомию. У этих пациенток гистологический результат свидетельствовал о наличии очагов cancer in situ colli uteri в удаленных материалах. У 2 пациенток в цервикальном канале были определены единичные очаги плоскоклеточного неороговеевающего рака, выраженный лейкоцитарный цервицит.

Обсуждение

Клиническая картина и исход ВПЧ-инфицирования зависят не только от типа вируса, но и от формы интеркуррентных инфекций. Большинство случаев инфицирования (80–90%) заканчивается спонтанной элиминацией ВПЧ, в то время как длительное персистирование ВПЧ на фоне хронического цервицита приводит к злокачественной трансформации клеток эпителия шейки матки [7, 8].

Белок p16ink4a относится к ингибиторам циклинзависимых киназ, которые тормозят пролиферацию; Ki-67 является белком клеточной пролиферации и экспрессируется в течение всех активных фаз клеточного цикла, отсутствуя в клетках, находящихся в фазе G0. Одновременная совместная экспрессия p16ink4a и маркера Ki-67 в одной и той же клетке указывает на нарушение регуляции клеточного цикла, связанное с ВПЧ-трансформацией и развитием дисплазии клеток эпителия шейки матки [9], и является дополнительным диагностическим инструментом, который позволяет объективизировать выявление дисплазии не

Таблица 2. Результаты цитологического, кольпоскопического исследований и экспрессии белков p16ink4a и Ki-67 у пациенток 1 и 2-й групп в зависимости от вирусной нагрузки ВПЧ**Table 2. Results of cytological and colposcopic examination and p16ink4a and Ki-67 proteins expression in patients of groups 1 and 2 depending on HPV viral load**

Вирусная нагрузка ВПЧ высокого онкориска	1-я группа (n=39) P±m (%)			2-я группа (n=39) P±m (%)		
	H-SIL	Аномальная кольпоскопическая картина 2-й степени	Экспрессия белков p16ink4a и Ki-67	H-SIL	Аномальная кольпоскопическая картина 2-й степени	Экспрессия белков p16ink4a и Ki-67
Lg от 3 до 5	39 (100–9,30)	39 (100–9,30)	25 (64,10±7,68)	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)
Lg >5	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)	0 (0+9,30)	39 (100–9,30)	39 (100–9,30)	39 (100–9,30)

только тяжелой, но и умеренной степени. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью в сравнении с рутинным цитологическим скринингом [10, 11].

Заключение

У больных с Н-SIL обязательной фоновой патологией является хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ. Вне зависимости от степени выраженности CIN (II или III) среди типов ВПЧ в исследовании преобладали ВПЧ 16-го типа и ассоциации разных типов ВПЧ высокого онкологического риска (41,03 и 25,64% соответственно). Полученные данные свидетельствуют о необходимости более широкого использования ИЦХ-исследования для определения маркеров p16ink4a и Ki-67 при первичном скрининге, что позволит усовершенствовать тактику ведения больных с цервикальным предраком. Персистирующее течение ВПЧ у больных с CIN II при наличии признаков коэкспрессии p16ink4a и Ki-67 диктует целесообразность петлевой эксцизии шейки матки, последующую оценку краев резекции и контроль через 6 мес согласно клиническим рекомендациям (2020 г.).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; А.Ф. Исмаилова – сбор и обработка материала.

Authors' contribution. TYu Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; AF Ismailova – collection and processing of material.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

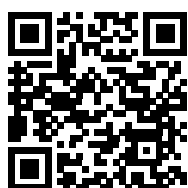
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol*. 2010;37(3):202-15. DOI:10.1053/j.seminoncol.2010.05.006
3. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М. 2017 [Korolenkova LI. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaja kontseptsia tservikal'nogo kantserogeneza. Moscow. 2017 (in Russian)].
4. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Зона трансформации шейки матки как объект канцерогенного действия вирусов папилломы человека при возникновении цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака. *Архив патологии*. 2011;73(6):33-7 [Korolenkova LI, Ermilova VD. The role of transformation zone as an object of HPV oncogenic impact in CIN and invasive cervical cancer development: clinical considerations. *Arkhir Patologii*. 2011;73(6):33-7 (in Russian)].
5. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. М.: МЕД-пресс-информ, 2020 [Diagnostika, lechenie i profilaktika tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii. Pod red. VN Prilepskoi, GT Sukhikh. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].
6. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОРС). М. 2020 [Tservikal'naia intraepitelial'naia neoplazii, erozia i ektopion sheiki matki. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov (ROAG), Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Rossiiskoe obshchestvo spetsialistov po profilaktike i lecheniiu opukholei reproduktivnoi sistemy" (ROSORS). Moscow. 2020 (in Russian)].
7. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Оценка вирусной нагрузки у пациенток с ВПЧ-ассоциированным цервицитом в процессе комплексного лечения. *Гинекология*. 2017;19(3):45-8 [Pestrikova TYu, Panfilova YuO, Yurasova EA, Kotelnikova AV. Assessment of viral load in patients with HPV-associated cervicitis during the course of complex treatment. *Gynecology*. 2017;19(3):45-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.3.45-48
8. Пестрикова Т.Ю., Панфилова Ю.О. Прегравидарная подготовка женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):35-7 [Pestrikova TYu, Panfilova YO. Pregravid training for women with chronic cervicitis associated with HPV infection. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):35-7 (in Russian)].
9. Thomas CWJr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):51-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.10.031
10. Schmidt D, Bergeron C, Denton KJ, Ridder R; European CINtec Cytology Study Group. 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;119(3):158-66. DOI:10.1002/cncy.20140
11. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-97. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.11.076

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022



OMNIDOCTOR.RU