

UDC: 618.146-006.6-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.175-184](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.175-184)

Received: December 18, 2023

Accepted: February 13, 2024

Сучасний стан проблеми цервікального скринінгу

Шуміліна Тетяна¹, Корчинська Оксана², Хаща Іван³, Міщода Роман⁴¹ Студент, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна² Кафедра акушерства та гінекології, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна³ Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна⁴ Кафедра охорони материнства та дитинства, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Анотація: у статті узагальнено питання профілактики раку шийки матки - найпоширенішого захворювання, пов'язаного з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Основна мета цього дослідження це узагальнити етіологію раку шийки матки, відзначити унікальні можливості для його профілактики, а також розробки скринінгових тестів на ВПЛ як є одну із найефективніших стратегій. Вивчити як сучасна діагностика ВПЛ виявляє ДНК або мРНК Е6/Е7 у цервікальних/вагінальних зразках за допомогою молекулярних технологій. Дізнатись чи скринінгові тести на ВПЛ є більш чутливими, ніж цитологія або візуальний огляд з оцтовою кислотою як основний метод скринінгу, і навіть більш клінічно цінний для виявлення незначних цитологічних змін як гібридний тест. Завдяки детальному вивченню літературних джерел, їхній систематизації та підходів до вирішення проблеми, було виявлено, що технічні та лабораторні можливості дуже обмежені в недостатньо обслуговуваних місцях, тому жінки повинні долати великі відстані та докладати деяких зусиль для профілактики та лікування раку шийки матки. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що рак шийки матки є серйозною проблемою охорони здоров'я та є четвертим за поширеністю раком у жінок у всьому світі, і щороку становить близько 604 000 нових випадків. А практична реалізація програми скринінгу на ВПЛ може зіткнутися з багатьма проблемами, і необхідно вжити заходів для подолання цих проблем без шкоди для виявлення захворювання. Ці заходи можуть включати зменшення частоти скринінгу з використанням глобальної стратегії ВООЗ пропонування скринінгових тестів на ВПЛ у віці 35 і 45 років, впровадження високопродуктивної технології тестування та покращення доступу до вагінальних скринінгових тестів на ВПЛ для жінок у віддалених регіонах. Покращення інформаційної освіти для тих, хто не бажає проходити гінекологічний огляд. Іншою важливою стратегією є впровадження підходу «бачиш і лікуєш» з використанням платформи надання медичної допомоги, що вимагає обмежених навичок лаборантів. Крім того, розробка та широкомасштабне впровадження більш специфічних технологій тестування на ВПЛ, які є набагато дешевшими та легшими у використанні в нелaborаторних умовах, ніж доступні на даний момент варіанти, мають бути пріоритетними для закладів, які недостатньо обслуговуються. У той же час існує необхідність розробити та розпочати впровадження доступного та

легкодоступного проміжного або вторинного тесту з оптимальною специфічністю для сортування чи відокремлення клінічно неважливих інфекцій ВПЛ, які не потребують кольпоскопії. Результати даного дослідження можуть бути цікавими для лікарів первинної ланки, гінекологів, онкологів та терапевтів.

Ключові слова: рак шийки, матка, профілактика, вірус папіломи людини, рак, неоплазія.

Вступ

Рак шийки матки є серйозною проблемою охорони здоров'я та є четвертим за поширеністю раком у жінок у всьому світі, щороку становить близько 604 000 нових випадків (Sung et al., 2021). Понад 80% глобального тягара раку шийки матки припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу (ЛМІС) Африки на південь від Сахари та Азії, де на нього припадає близько 12% усіх ракових захворювань у жінок (Mohammed et al., 2016). У 2020 році приблизно 342 000 смертей були спричинені раком шийки матки, що становить 7,5% смертей, пов'язаних із раком серед жінок. Майже дев'ять із десяти цих смертей трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходів (Arbyn et al., 2020). Знання етіології раку шийки матки тепер пропонують унікальну можливість запобігти захворюванню (Varon et al., 2023). Щоб усунути суттєвий тягар зростаючої несправедливості, пов'язаної з раком шийки матки, Генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у травні 2018 року закликав до глобальних дій щодо запровадження стратегії потрійного втручання під назвою 90–70–90 цілей: 1) вакцинувати 90% усіх дівчат у віці до 15 років, 2) двічі обстежити 70% жінок у віці 35 і 45 років, і 3) лікувати щонайменше 90% усіх передракових та ракових утворень, виявлених під час скринінгу (World Health Organization, 2020). За прогнозами, це призведе до світового порогу 4 нових випадків на 100 000 жінок на рік, що відповідає понад 74 мільйонам випадків і понад 62 мільйонам смертей, яким запобігли протягом наступного століття (Canfell et al., 2020). Це свідчить про те, що раку шийки матки можна майже повністю запобігти за допомогою високоефективної первинної (вакцинації проти ВПЛ) і вторинної (скринінг) заходів профілактики. У 2019 році ВООЗ рекомендує високоякісні програми скринінгу, спрямовані

на жінок віком від 30 до 49 років, наприклад візуальний огляд оцтовою кислотою в умовах обмежених можливостей—мазок Папаніколау (ПАП) кожні 3–5 років або тест на ВПЛ кожні 5 років у поєднанні зі своєчасним та ефективним лікуванням передракових уражень (World Health Organization, 2019). Оскільки наразі нові дані підтверджують використання тестів на ВПЛ як основного скринінгового тесту для виявлення передракових захворювань (Poljak, et al., 2023), існує нагальна потреба побудувати більш сприятливе майбутнє та викоринити диспропорції в охороні здоров'я, які можуть вплинути на ефективне впровадження цього високоефективного скринінгового тесту у населення, яке недостатньо обслуговується. Тому цей огляд буде зосереджено на визначенні цих важливих проблем для тестування, а потім запропоновано ефективні стратегії для його успішного впровадження.

Мета

Дане дослідження проведено з метою узагальнення етіології раку шийки матки, відзначення унікальних можливостей для його профілактики, а також розробки скринінгових тестів на ВПЛ як є одну із найефективніших стратегій.

Методи

Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно особливостей сучасного стану проблеми профілактики раку шийки матки. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Результати

Зв'язок між вірусом папіломи людини та раком шийки матки

Вважається, що постійна статева персистенція певних типів ВПЛ є необхідною

причиною раку шийки матки (Wu et al., 2023). Сила зв'язку між ВПЛ інфекції та плоскоклітинного раку шийки матки вища, ніж зв'язок між курінням і раком легенів (Okunade et al., 2020). ВПЛ-інфекції, однак, рідше пов'язані з аденокарциномами шийки матки, оскільки лише близько 43% випадків, які спостерігаються у жінок віком 60 років і старше, пов'язані з інфекцією. ВПЛ – це тісно споріднені віруси, які класифіковані та пронумеровані відповідно до їхнього секвенування нуклеїнових кислот і порядку відкриття (Okunade et al., 2020). Відомо, що в людини існує понад 200 типів ВПЛ (Ma et al., 2023), причому близько 30 із них передаються під час статевих контактів до статевих органів, де 14 типів (класифіковані як канцерогени групи 1) пов'язані з раком шийки матки. Принаймні один із цих типів ВПЛ причетний до майже всіх випадків плоскоклітинної карциноми шийки. Внаслідок причинно-наслідкового зв'язку з раком шийки матки та його попередниками інфекцію ВПЛ можна розділити на неонкогенні та онкогенні типи ВПЛ. Неонкогенні ВПЛ включають типи 6, 11, 42, 43 і 44, а онкогенні типи — 16, 18, 31, 33, 34, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68. Вірус зазвичай інфікує зрілі епітеліальні клітини слизової оболонки шийки матки, утворюючи вірусні частинки, які порушують нормальний контроль клітинного циклу, викликаючи неконтрольований поділ клітин, що призводить до генетичного пошкодження. Загалом розвиток ураження, пов'язаного з ВПЛ, вимагає доступу вірусу до базального шару епітелію після того, як епітеліальний бар'єр було порушено (Peng et al., 2023). Виявлення онкогенної ВПЛ-інфекції в шийці матки є необхідним, але може бути недостатнім для розвитку раку (Quinlan et al., 2021). Тому наявність факторів які змінюють здатність жінки нівелювати вірус (Okunade et al., 2020), як-от генетична схильність і імунний статус людини, визначатимуть, чи у жінки не розвивається рак шийки матки (Gargiulo et al., 2023). До прикладу, генетичні варіації типів ВПЛ, інфекція більш ніж одним типом онкогенного ВПЛ та частота повторного зараження.

Основи вірусології ВПЛ

ВПЛ — це відносно малий вірус без оболонки діаметром приблизно 55 нм. Кожен вірус має ікосаедричний капсид, що містить 72 капсомери принаймні з двома капсидними білками, L1 і L2. Кожен із цих капсомерів є пентамером головного капсидного білка L1 (Kombe et al., 2023). Кожен із головних віріонних капсидів містить приблизно 12 копій другорядних капсидних білків, L2 (Ahmels et al., 2022). ВПЛ складається з однієї молекули кільцевої дволанцюгової ДНК. Геном ВПЛ складається з трьох функціональних областей:

1) Довга контрольна область (The long control region (LCR)), яка називається «некодуною регуляторною областю вгорі “non-coding upstream regulatory region (URR)», містить найвищий ступінь варіації генома ВПЛ. Він містить основний промотор p97 разом із послідовностями енхансера та сайленсера, які контролюють транскрипцію для регуляції реплікації ДНК;

2) «Рання область» (The early region (E)) складається з послідовності E1, E2, E4, E5, E6 і E7, які контролюють реплікацію вірусу та пухлиноутворення;

3) «Пізня область (The late region (L)) кодує структурні білки L1 і L2 для вірусного капсиду (Рис.1) (Okunade et al., 2020). Новий тип ВПЛ повинен мати нуклеотидні послідовності E6, E7 і L1, гомологічні не більше ніж на 90% до відповідних послідовностей будь-яких з існуючих типів ВПЛ (Song et al., 2024).

Розробка скринінгових тестів на ВПЛ

Скринінг раку шийки матки включає тестування на ВПЛ-інфекцію та попередження раку шийки матки у жінок без симптомів. Коли скринінг виявляє передракові ураження шийки матки, можна легко розпочати лікування та уникнути раку. Розробка скринінгових тестів на ВПЛ є однією з найефективніших стратегій боротьби з раком шийки матки (Okunade et al., 2020). Лабораторна діагностика ВПЛ ненадійна; однак завдяки використанню молекулярних технологій ДНК ВПЛ або мРНК E6/E7 ВПЛ можна виявити в цервікальних/вагінальних зразках (Dabeski et al., 2019).

Молекулярні методи. Для виявлення ДНК ВПЛ можна широко класифікувати такі технології, які не піддаються ампліфікації, такі як тести прямого виявлення генома або тести зонда нуклеїнової кислоти, і ті, які використовують ампліфікацію, як традиційну, так і в режимі реального часу, для отримання копій ДНК. Методи ампліфікації також можна розділити на три різні групи:

- 1) *цільова ампліфікація* – яка передбачає ампліфікацію цільових нуклеїнових кислот (наприклад, полімеразного ланцюга). Реакція ПЛР;
- 2) *посилення сигналу* – передбачає посилення сигналу, створеного кожним зондом, за допомогою технології складного або розгалуженого зонда; та
- 3) *ампліфікація зонда* – яка передбачає ампліфікацію молекули зонда (наприклад, лігазна ланцюгова реакція – LCR). На відміну від методу виявлення ДНК, тести мРНК ідентифікують експресію онкобілків Е6 і Е7 ВПЛ, які регулюють онкогенний процес раку шийки матки. Виявлення експресії онкогенів Е6/Е7 може бути більш конкретним і кращим показником ризику раку, ніж тести ДНК ВПЛ.

Багато попередніх досліджень ВПЛ зазвичай використовують методи ампліфікації нуклеїнової кислоти, які дають результати, пов'язані з генотипом (Okunade et al., 2017). ПЛР-аналізи спеціально націлені на ділянки у гені L1 для виявлення ДНК ВПЛ будь-якого з 14 типів ВПЛ, які, як відомо, спричиняють рак шийки матки, у епітеліальних клітинах шийки матки. Виявлення одного або будь-яких комбінацій цих типів ВПЛ призведе до позитивного результату тесту. Аналізи для виявлення ВПЛ-інфекції відрізняються за своєю чутливістю та типоспецифічністю, залежно від анатомічної області зразка, а також методу збору зразка (Meites et al., 2021). Без знання конкретних типів ВПЛ у зразку скринінгу багато жінок проходять непотрібне спостереження та лікування, оскільки різні типи ВПЛ несуть різний ризик раку шийки матки (Bonde et al., 2020). Імуноферментні аналізи на основі вірусоподібних частинок (VLP) є найбільш часто використовуваними

серологічними аналізами ВПЛ; однак у лабораторії немає стандартизованих реагентів для цих аналізів, а також немає стандартів для встановлення порогу для позитивного результату. Таким чином, серологічні тести на ВПЛ не використовуються в клінічній практиці. Крім того, жоден із наявних у продажу молекулярних тестів на ВПЛ не має клінічних показань та дозволено для використання у чоловіків.

Проведення скринінгових тестів на ВПЛ

Слід вибрати найбільш відповідний тест на ВПЛ для використання в програмі скринінгу на рак шийки матки, особливо в умовах недостатнього обслуговування, на основі розгляду точності виконання, клінічної перевірки, витрат та інших операційних і матеріально-технічних вимог, таких як управління поставок і зберігання. Пряме виявлення ДНК ВПЛ у цервікальних або вагінальних зразках слід використовувати як альтернативу або як доповнення до програми цитологічного скринінгу населення. Ці стратегії скринінгу зводять до мінімуму потребу в непотрібному подальшому обстеженні, особливо в умовах з обмеженим або відсутнім доступом до кольпоскопії (Okunade et al., 2020). Це пов'язано з тим, що скринінгові тести на основі ВПЛ є більш чутливими, ніж цитологія або візуальний огляд оцтовою кислотою (visual inspection with acetic acid (VIA)) як основний метод скринінгу, і є навіть більш клінічно цінними для відбору легких цитологічних аномалій, як гібридний тест.

А. Гібридний скринінг на ВПЛ: програми скринінгу раку шийки матки як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються, здебільшого покладаються на цитологічне тестування, таке як мазок Папаніколау. Однак через нижчу специфічність мазка Папаніколау жінок із легкими цитологічними аномаліями, такими як атипів клітини плоского епітелію невизначеного походження (ASC-US) і плоскоклетинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (LSIL) (Pruski et al., 2023) передбачає виконання тесту на ВПЛ з використанням клітин із зразка, вилученого під час рідинної цитології (LBC). Жінки з незначними цитологічними аномаліями, у яких тест

на ВПЛ-інфекцію дасть негативний результат, пройдуть повторне цитологічне дослідження через 12 місяців, тоді як ті, у кого результат тесту на будь-який онкогенний тип(и) ВПЛ позитивний, будуть направлені на негайну кольпоскопію. *Рефлекторне тестування на ВПЛ* передбачає одночасне виконання цервікального цитологічного дослідження та тестування ДНК ВПЛ із використанням зразка клітин, вилучених під час рідинної цитології (РЦ), і *Ко-тест на Папаніколау/ВПЛ* – необхідно пройти сортування за допомогою більш специфічних молекулярних скринінгових тестів на ВПЛ у гібридному підході перед направленням на кольпоскопію, якщо є позитивний результат на будь-який з онкогенних типів ВПЛ.

В. Первинний тест на ВПЛ: це використання тесту на ВПЛ як метод скринінгу першої лінії. Тести на ВПЛ мають вищу чутливість, ніж цитологія (96,1% проти 53,0%), але нижчу специфічність (90,7% проти 96,3%). Хоча він дуже чутливий, тест на ВПЛ не може розрізнити транзиторні та стійкі інфекції (Bhatla et al., 2020), тому він краще підходить як скринінговий тест. Міжнародна організація з дослідження раку (IARC) (Bouvard et al., 2021) та ВООЗ зараз рекомендує тести на ВПЛ як основний метод виявлення передракових уражень шийки матки. Тому первинний скринінговий тест на ВПЛ тепер замінив інші методи скринінгу майже в усіх розвинених країнах і багатьох країнах, що розвиваються. Незважаючи на те, що він має вищу вартість, ніж інші скринінгові тести, він економічно ефективніший у виявленні передракових уражень шийки матки, якщо проводити його в організованому середовищі, що супроводжується відповідною інфраструктурою охорони здоров'я. Негативний результат тесту на ВПЛ забезпечує кращу впевненість проти розвитку передракових утворень високого ступеня з безпечним подовженням інтервалів скринінгу (Bhatla et al., 2020). Негативний результат тесту вказує на низький рівень ймовірності розвитку передракових і ракових уражень високого ступеня протягом наступних 5–10 років з високою точністю. Таким чином, вторинний або проміжний тест потре-

бує розробки та впровадження, щоб уникнути непотрібних, інвазивних, незручних і дорогих процедур, які можуть супроводжувати програму скринінгу на ВПЛ. Цей доступний тест необхідний для відокремлення або сортування клінічно неважливих інфекцій ВПЛ, які не потребують кольпоскопії (Tota et al., 2017), шляхом оптимізації специфічності без втрати чутливості. Це ще не поширене рішення, однак це важлива сфера, яка потребує подальшого дослідження, щоб визначити найбільш підходящий проміжний або вторинний тест, який запобігатиме пацієнтам із низьким ризиком проходження непотрібних інвазивних процедур або додаткових візитів для спостереження. Пошуки найбільш відповідного тесту тривають, однак у більшості у деяких частинах світу мазок Папаніколау наразі використовується для сортування онкогенних ВПЛ-позитивних жінок, які мають негативний результат на ВПЛ 16 або 18. Жінок з позитивним результатом на ВПЛ-інфекцію або направляють безпосередньо на кольпоскопію (якщо позитивний на ВПЛ типи 16/18) або цитологію шийки матки перед кольпоскопією (якщо позитивний результат на один або будь-яку комбінацію з решти 12 онкогенних типів ВПЛ).

Подолання труднощів впровадження програми скринінгу раку шийки матки на основі ВПЛ у популяціях, які недостатньо охоплені послугами

А. Програмні міркування: рак шийки матки зараз є переважно хворобою недостатньо обстежених жінок, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходів Африки та Південно-Східної Азії (Cohen et al., 2017). Наразі лише 44% жінок у країнах з низьким рівнем доходу коли-небудь проходили скринінг на рак шийки матки, з найнижчою поширеністю (0,9–50,8%) серед жінок у країнах Африки на південь від Сахари (Lemp et al., 2020). Крім того, жінки, які мають найвищий ризик раку шийки матки в більшості країн із низьким і середнім рівнем доходу, часто не мають доступу до відповідної інформації та послуг, необхідних для захисту їх від розвитку хвороби. Також ці країни часто мають обмежені кошти, а програми скринінгу раку зазвичай

конкурують з іншими нагальними потребами в галузі охорони здоров'я. Жінки, які не отримують належних послуг у цих країнах з обмеженими ресурсами часто не мають доступу до ресурсів, необхідних для реалізації успішних програм профілактики раку шийки матки порівняно з понад 60% жінками у країнах з високим рівнем доходу.

В. Проблеми впровадження скринінгу на основі ВПЛ: відбувся поступовий перехід від рефлекторного тестування на ВПЛ для виявлення незначних цитологічних аномалій до парадигми мазка Папаніколау/супутнього тесту на ВПЛ, а тепер і до первинного тестування на ВПЛ. Усі ці підходи до скринінгу стикаються з загальними проблемами успішного впровадження, такими як невідповідність логістики та інфраструктури, проблеми з витратами, погане подальше спостереження та соціально-культурні обмеження (Pimple et al., 2019). Широкий спектр соціальних, культурних і клінічних факторів може впливати на те, де, як і чи можна успішно надавати послуги скринінгу раку шийки матки. Незважаючи на те, що програми скринінгу на ВПЛ мають ряд переваг, практичне впровадження пов'язане зі значними проблемами, особливо в умовах обмежених ресурсів. Скринінг на ВПЛ стикається з питаннями варіантів щодо програми, наприклад вибір тесту на ВПЛ, метод сортування, подальше спостереження та рекомендації щодо направлення, цільовий віковий діапазон, інтервал скринінгу, стратегія спілкування та навчання медичних працівників. Таким чином, оптимальний вибір в умовах недостатнього обслуговування залежатиме від національного та місцевого контексту, включаючи наявність фінансових ресурсів, технічних можливостей та лабораторного обладнання (Zhao et al., 2019). Незалежно від обраного методу тестування, важливо переконатися, що жінки з передраковими та раковими ураженнями належним чином лікуються, оскільки пропонувати скринінг без доступу до лікування неетично.

С. Подолання труднощів із запровадженням скринінгових тестів на ВПЛ: незважаючи на економічну ефективність, одного скринінгового тесту на ВПЛ недостатньо,

щоб подолати проблеми структури охорони здоров'я. Перш ніж включати тести на ВПЛ у програму скринінгу, необхідно ретельно усвідомити складність тесту. Окрім вищої чутливості порівняно з іншими доступними скринінговими тестами, основною перевагою тестування на ВПЛ є його висока та довготривала негативна прогностична цінність і подовжені інтервали скринінгу щонайменше на 5 років. У цьому випадку можна провести скринінг, сортування та лікування ВПЛ, які надаються разом за одне відвідування (Thomsen et al., 2021). Нарешті, щоб подолати значну втрату спостережень у жінок, які проходять повторні скринінги на рак шийки матки для моніторингу, тести на основі ВПЛ тепер можна безпечно впроваджувати за допомогою «побачити та лікувати» на платформі надання медичної допомоги, яка потребує обмежених навичок лаборантів (Malone et al., 2019). Тестування на ВПЛ із пропонує економічно ефективну стратегію скринінгу за допомогою підвищення рівня відвідуваності скринінгу, зниження вартості тестування та залучення більшої кількості жінок, які не пройшли або недостатньо обстежені (Arbyn et al., 2018). Крім того, скринінгові тести на ВПЛ тепер пропонують унікальну можливість для самостійного взяття зразків для жінок, які проживають у віддалених районах або не бажають проходити гінекологічне обстеження для збору зразків лікарями. Розробка швидких молекулярних методів тестування для скринінгу раку шийки матки є важливою віхою для мало обмежених установ через високу пропускну здатність лабораторії та непотрібні вимоги до величезної інфраструктури. Донедавна основними перешкодами для використання молекулярного тестування на основі ВПЛ у більшості були потреба у дорогій лабораторній інфраструктурі та тривалий час, необхідний для обробки результатів тесту. Для подальшої мінімізації вартості та частоти тестування без шкоди для виявлення захворювання, особливо в умовах з обмеженими можливостями скринінгу, ВООЗ рекомендувала, як частину глобальних стратегій ліквідації раку шийки матки, що жінка проходить два скринін-

гові тести на ВПЛ у віці 35 і 45 років, щоб забезпечити суттєву профілактичну користь протягом усього життя (Fontham et al., 2020). Таким чином, Американське товариство онкологічних захворювань рекомендує жінкам починати обстеження на рак шийки матки у віці 30 років (або 25 років для осіб із середнім ризиком) і проходити первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років до 65 років як бажаний варіант.

Обговорення та висновки

Останніми роками захворюваність і смертність від раку шийки матки значно зменшилися в країнах з високим рівнем доходу переважно завдяки широкому впровадженню скринінгових програм. Усі ці стратегії принесуть суттєву користь населенню, яке недостатньо обслуговується, особливо серед жінок, які живуть у віддалених районах Африки та Південно-Східної Азії, де жінкам може знадобитися їхати на великі відстані для обстеження та лікування, і де доступ до технічних і лабораторних ресурсів обмежений або відсутній. Крім того, розробка та широкомасштабне впровадження більш специфічних технологій тестування на ВПЛ, які є набагато дешевшими та легшими у використанні в нелaborаторних умовах, ніж доступні на даний момент варіанти, мають бути пріоритетними для закладів, які недостатньо обслуговуються. У той же час існує потреба розробити та розпочати впровадження доступного та легкодоступного проміжного або вторинного тесту з оптимальною специфічністю для сортування чи відокремлення клінічно неважливих інфекцій ВПЛ, які не потребують кольпоскопії (Thomsen et al., 2021) та впровадження підходу «бачиш і лікуєш» за допомогою платформи медичної допомоги, якій потрібні обмежені навички лаборантів (Arbyn et al., 2018). Необхідно покращити доступ до вагінального самостійного тестування на ВПЛ для жінок у віддалених місцях або тих, хто не бажає проходити гінекологічний огляд, щоб мати змогу отримати швидкий результат тесту. Запропоновані заходи для подолання цих проблем без шкоди для виявлення захворювань у жінок в умовах недостатнього обслуговування включають використання глобальної стратегії

ВООЗ, пропонуючи скринінг лише двічі жінкам у віці 35 і 45 років (Zhao et al., 2021). Однак існує кілька проблем, які постають перед практичним впровадженням програми скринінгу на ВПЛ у недостатньо забезпечених умовах, наприклад як вибір тесту на ВПЛ, метод сортування, цільовий віковий діапазон, інтервал скринінгу, подальше спостереження та рекомендації щодо направлення, комунікаційні стратегії, відсутність фінансових ресурсів, технічних можливостей та лабораторної інфраструктури (World Health Organization, 2020). Тепер ВООЗ рекомендує жінкам регулярно проходити скринінг на захворювання шийки матки за допомогою високоефективного тесту, такого як молекулярний тест на ВПЛ, і це має замінити широко використовуваний мазок Папаніколау та візуальний огляд із застосуванням оцтової кислоти (VIA) (Canfell et al., 2020), порівняно з понад 60% жінками у країнах із високим рівнем доходу (Lemp et al., 2020). Однак лише 44% жінок у країнах із низьким рівнем доходу коли-небудь проходили скринінг на рак шийки матки. Усвідомлення факторів ризику, дотримання здорового способу життя, проходження планових тестів і скринінгу, а також пошук потенційних ознак і симптомів можуть допомогти запобігти та вчасно виявити рак шийки матки.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9423-5553](https://orcid.org/0000-0001-9423-5553) (A, D,) Shumilina

Tetiana

[0000-0001-7265-4829](https://orcid.org/0000-0001-7265-4829) (B, E) Korchynska

Oksana

[0009-0005-5588-6253](https://orcid.org/0009-0005-5588-6253) (C, F) Khashcha Ivan

[0000-0001-7904-9533](https://orcid.org/0000-0001-7904-9533) (D, E) Mitsoda Roman

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЖИТЕПАТВА

Ahmels, M., Mariz, F. C., Braspenning-Wesch, I., Stephan, S., Huber, B., Schmidt, G., Cao, R., Müller, M., Kirnbauer, R., Rösl, F., & Hasche, D. (2022). Next generation L2-based HPV vaccines cross-protect against cutaneous papillomavirus infection and tumor development. *Frontiers in immunology*, 13, 1010790. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1010790>

Arbyn, M., Smith, S. B., Temin, S., Sultana, F., Castle, P., & Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing (2018). Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 363, k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>

Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet. Global health*, 8(2), e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)

Bhatla, N., & Singhal, S. (2020). Primary HPV screening for cervical cancer. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 65, 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>

Bonde, J. H., Sandri, M. T., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2020). Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *Journal of lower genital tract disease*, 24(1), 1–13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>

Bouvard, V., Wentzensen, N., Mackie, A., Berkhof, J., Brotherton, J., Giorgi-Rossi, P., Kupets, R., Smith, R., Arrossi, S., Bendahhou, K., Canfell, K., Chirenje, Z. M., Chung, M. H., Del Pino, M., de Sanjosé, S., Elfström, M., Franco, E. L., Hamashima, C., Hamers, F. F., Herrington, C. S., Lauby-Secretan, B. (2021). The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *The New England journal of medicine*, 385(20), 1908–1918. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2030640>

Canfell, K., Kim, J. J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K. T., Caruana, M., Burger, E. A., Martin, D., Nguyen, D. T. N., Bénard, É., Sy, S., Regan, C., Drolet, M., Gingras, G., Laprise, J. F., Torode, J., Smith, M. A., Fidarova, E., Trapani, D., Bray, F., Hutubessy, R. (2020). Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 591–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4)

Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *Lancet (London, England)*, 393(10167), 169–182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)

Dabeski, D., Duvlis, S., Basheska, N., Antovska, V., Stojovski, M., Trajanova, M., Dimitrov, G., Dabeski, A., & Gureva-Gjorgievska, N. (2019). Comparison Between HPV DNA Testing and HPV E6/E7 MRNA Testing in Women with Squamous Cell Abnormalities of the Uterine Cervix. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*, 40(1), 51–58. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2019-0003>

Fontham, E. T. H., Wolf, A. M. D., Church, T. R., Etzioni, R., Flowers, C. R., Herzig, A., Guerra, C. E., Oeffinger, K. C., Shih, Y. T., Walter, L. C., Kim, J. J., Andrews, K. S., DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Wender, R. C., & Smith, R. A. (2020). Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(5), 321–346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>

Gargiulo Isacco, C., Balzanelli, M. G., Garzone, S., Lorusso, M., Inchingolo, F., Nguyen, K. C. D., Santacrose, L., Mosca, A., & Del Prete, R. (2023). Alterations of Vaginal Microbiota and Chlamydia trachomatis as Crucial Co-Causative Factors in Cervical Cancer Genesis Procured by HPV. *Microorganisms*, 11(3), 662. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030662>

Kombe, A. J. K., Zoa-Assoumou, S., Bounda, G. A., Nsole-Biteghe, F. A., Jin, T., & Zouré, A. A. (2023). Advances in Etiopathological Role and Control of HPV in Cervical Cancer Oncogenesis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 28(10), 245. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2810245>

Lemp, J. M., De Neve, J. W., Bussmann, H., Chen, S., Manne-Goehler, J., Theilmann, M., Marcus, M. E., Ebert, C., Probst, C., Tsabedze-Sibanyoni, L., Sturua, L., Kibachio, J. M., Moghaddam, S. S., Martins, J. S., Houinato, D., Houehanou, C., Gurung, M. S., Gathecha, G., Farzadfar, F., Dryden-Peterson, S., Geldsetzer, P. (2020). Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*, 324(15), 1532–1542. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16244>

Malone, C., Barnabas, R. V., Buist, D. S. M., Tiro, J. A., & Winer, R. L. (2020). Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review. *Preventive medicine*, 132, 105953. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105953>

Ma, Y., Xia, X., Zheng, W., Dai, Y., & Zhuang, X. (2023). HPV prevalence and genotype distribution among women in eastern China during the Covid-19 pandemic. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 19(1), 2212571. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2212571>

Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human Papillomavirus: chapter 11. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease*. 14th ed.; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.

Mohammed, S. I., Ren, W., Flowers, L., Rajwa, B., Chibwesa, C. J., Parham, G. P., & Irudayaraj, J. M. (2016). Point-of-care test for cervical cancer in LMICs. *Oncotarget*, 7(14), 18787–18797. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7709>

Okunade K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>

Okunade, K. S., Nwogu, C. M., Oluwole, A. A., & Anorlu, R. I. (2017). Prevalence and risk factors for genital high-risk human papillomavirus infection among women attending the out-patient clinics of a university teaching hospital in Lagos, Nigeria. *The Pan African medical journal*, 28, 227. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.227.13979>

Peng, Q., Wang, L., Zuo, L., Gao, S., Jiang, X., Han, Y., Lin, J., Peng, M., Wu, N., Tang, Y., Tian, H., Zhou, Y., & Liao, Q. (2023). HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor. *Cancer gene therapy*, 10.1038/s41417-023-00682-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00682-3>

Pimple, S. A., & Mishra, G. A. (2019). Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva ginecologica*, 71(4), 313–320. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04397-1>

Poljak, M., Cuschieri, K., Alemany, L., & Vorsters, A. (2023). Testing for Human Papillomaviruses in Urine, Blood, and Oral Specimens: an Update for the Laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 61(8), e0140322. <https://doi.org/10.1128/jcm.01403-22>

Pruski, D., Millert-Kalinska, S., Klemenska, P., Jach, R., & Przybylski, M. (2023). Clinical use of the Onclarity test with extended HPV genotyping and phenotyping in patients with suspected squamous intraepithelial lesions. *Ginekologia polska*, 10.5603/gpl.96712. Advance online publication. <https://doi.org/10.5603/gpl.96712>

Quinlan J. D. (2021). Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. *American family physician*, 104(2), 152–159.

Song, Y., Zhang, M., Zhang, C., Du, S., & Zhai, F. (2024). HPV E6/E7 mRNA combined with thin-prep cytology test for the diagnosis of residual/recurrence after loop electrosurgical excision procedure in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 108(1), 116119. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116119>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Thomsen, L. T., & Kjær, S. K. (2021). Human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening in a middle-income country: comment on a large real-world implementation study in China. *BMC medicine*, 19(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02051-z>

Tota, J. E., Bentley, J., Blake, J., Coutlée, F., Duggan, M. A., Ferenczy, A., Franco, E. L., Fung-Kee-Fung, M., Gotlieb, W., Mayrand, M. H., McLachlin, M., Murphy, J., Ogilvie, G., & Ratnam, S. (2017). Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. *Preventive medicine*, 98, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.030>

Varon, M., Salcedo, M. P., Fellman, B., Troisi, C., Gowen, R., Daheri, M., Rodriguez, A. M., Toscano, P., Guerra, L., Gasca, M., Cavazos, B., Marin, E., Fisher-Hoch, S., Fernandez, M. E., Reiningger, B., Ruosha, L., Baker, E., & Schmeler, K. (2024). A Comprehensive Program to Improve Treatment of Precancerous Cervical Lesions in the Rio Grande Valley of Texas. *Journal of public health management and practice: JPHMP*, 30(1), 89–98. <https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000001771>

World Health Organization. global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem; 2020. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>. Accessed September 14, 2022.

World Health Organization. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions; 2019.

Wu, S., Liu, L., Xu, H., Zhu, Q., & Tan, M. (2023). The involvement of MALAT1-ALKBH5 signaling axis into proliferation and metastasis of human papillomavirus-positive cervical cancer. *Cancer biology & therapy*, 24(1), 2249174. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2249174>

Zhao, Y., Bao, H., Ma, L., Song, B., Di, J., Wang, L., Gao, Y., Ren, W., Wang, S., Wang, H. J., & Wu, J. (2021). Real-world effectiveness of primary screening with high-risk human papillomavirus testing in the cervical cancer screening programme in China: a nationwide, population-based study. *BMC medicine*, 19(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>

The current state of the problem of cervical screening

Shumilina Tetiana¹, Korchynska Oksana², Khashcha Ivan³, Mitsoda Roman⁴

¹ Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

² Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

⁴ Department of Maternal and Childhood Protection, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Abstract: *the article summarizes the issue of prevention of cervical cancer - the most common disease associated with the human papillomavirus (HPV). The main goal of this study is to generalize the etiology of cervical cancer, to note unique opportunities for its prevention, as well as to develop screening tests for HPV as one of the most effective strategies. Explore how current HPV diagnostics detect E6/E7 DNA or mRNA in cervical/vaginal specimens using molecular technologies. To find out whether HPV screening tests are more sensitive than cytology or visual examination with acetic acid as the primary screening method, and even more clinically valuable for detecting subtle cytological changes as a hybrid test. Through a detailed study of literature sources, their systematization and approaches to solving the problem, it was found that technical and laboratory capabilities are very limited in underserved places, so women have to travel long distances and make some efforts to prevent and treat cervical cancer. The relevance of the study of this pathology lies in the fact that cervical cancer is a serious public health problem and is the fourth most common cancer in women worldwide, accounting for about 604,000 new cases every year. And the practical implementation of an HPV screening program can face many problems, and measures must be taken to overcome these problems without compromising the detection of the disease. These measures could include reducing the frequency of screening using the WHO global strategy to offer HPV screening tests at ages 35 and 45, implementing high-throughput testing technology, and improving access to vaginal HPV screening tests for women in remote areas. Improving informational education for those who do not want to undergo a gynecological examination. Another important strategy is to implement a see-and-treat approach using a healthcare delivery platform that requires limited laboratory technician skills. In addition, the development and large-scale implementation of more specific HPV testing technologies that are much cheaper and easier to use in a non-laboratory setting than currently available options should be a priority for underserved facilities. At the same time, there is a need to develop and initiate implementation of an affordable and readily available intermediate or secondary test with optimal specificity to triage or separate clinically insignificant HPV infections that do not require colposcopy. The results of this study may be of interest to primary care physicians, gynecologists, oncologists, and therapists.*

Keywords: [Uterine Cervical Neoplasms](#), [human papillomavirus](#), [cancer](#), [neoplasia](#), [HPV](#), uterine, prevention.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).