

Науковий базис та стратегічні переваги первинного ВПЛ-тестування й імуноцитохімії в сучасній структурі скринінгу раку шийки матки

О. А. Бурка¹, І. М. Маринчина², О. В. Коломієць³, І. В. Малишева⁴, Б. Є. Мединська⁵, К. Д. Плаксієва⁶

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Медичний центр «Базисмед», м. Чернівці

³ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

⁴Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

⁵Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2, м. Київ

⁶ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Скринінг раку шийки матки (СРШМ) еволюціонує від оцінювання цитологічних змін до молекулярної детекції етіологічного фактора. У зв'язку з оновленням клінічних настанов необхідна узагальнена інформація щодо сучасних алгоритмів СРШМ та їхньої доказової бази. Під час підготовки огляду застосовано наративний синтез і критичний аналіз даних рандомізованих контрольованих досліджень, міжнародних рекомендацій та Стандарту Міністерства охорони здоров'я України 2024 р.

Цитологічний скринінг довів ефективність у зниженні захворюваності, але має обмеження, що зберігаються навіть за цифровізації та використання штучного інтелекту. Це обґрунтувало перехід до первинного скринінгу на вірус папіломи людини (ВПЛ), який характеризується вищою чутливістю та прогностичною цінністю. Його ефективність залежить від застосування клінічно валідованих тестів, що відповідають критеріям Meijer і регуляторним вимогам. Важливою складовою ризик-орієнтованого підходу є імуноцитохімічний (ІЦХ) триаж на основі коекспресії p16/Ki-67 (CINtec PLUS), що дає змогу відрізнити транзиторну ВПЛ-інфекцію від трансформаційних змін і оптимізувати ведення пацієнтів із плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями низького ступеня (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) та атиповими клітинами невизначеного значення (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance).

Сучасне розуміння патогенезу ВПЛ-асоційованих уражень розширює оцінювання ризику завдяки концепції мультизональної інтраепітеліальної неоплазії. В її межах позитивний ВПЛ-статус розглядається як маркер ризику розвитку вульварної, вагінальної та анальної інтраепітеліальної неоплазії, для яких популяційний скринінг відсутній.

Поєднання молекулярних та ІЦХ-методів сприяє персоналізації профілактики, зменшенню гіпердіагностики та підвищенню ефективності виявлення ВПЛ-асоційованих неоплазій за умови стандартизації лабораторних процесів і використання клінічно валідованих тестів.

Ключові слова: скринінг раку шийки матки, вірус папіломи людини, імуноцитохімія, цитологія.

Scientific basis and strategic advantages of primary HPV testing and immunocytochemistry in the modern cervical cancer screening framework

О. А. Burka, I. M. Marynychyna, O. V. Kolomiets, I. V. Malysheva, B. Ye. Medynska, K. D. Plaksiieva

Cervical cancer screening (CCS) is evolving from the assessment of cytological abnormalities toward molecular detection of the causal agent. In the context of updated clinical guidelines, consolidated information on current CCS algorithms and their evidence base is required. This review applies narrative synthesis and critical analysis of data which were obtained from randomized controlled trials, international recommendations, and the 2024 Ukrainian Ministry of Health Standard of Care.

Cytology-based screening has demonstrated effectiveness in reducing morbidity, however, its limitations persist even with the implementation of digital technologies and artificial intelligence. These limitations have supported the transition to primary human papillomavirus (HPV) screening, which offers higher sensitivity and prognostic value. Its effectiveness depends on the use of clinically validated assays meeting Meijer criteria and regulatory requirements.

An important component of risk-based management is immunocytochemical (ICC) triage based on p16 / Ki-67 expression (CINtec PLUS), which enables differentiation between transient HPV infection and transforming lesions, thereby optimizing the management of patients with low-grade squamous intraepithelial lesions and atypical squamous cells of undetermined significance. Current understanding of HPV-associated disease pathogenesis expands cervical cancer risk assessment through the concept of multizonal intraepithelial neoplasia. Within this framework, positive HPV-status is considered as a marker of risk for vulvar, vaginal, and anal intraepithelial neoplasia, for which population-based screening has not been established.

The integration of molecular and ICC-based methods supports personalized prevention strategies, reduces hyperdiagnosis, and improves the detection of HPV-associated neoplasia, provided that standardized laboratory procedures are followed and clinically validated tests are used.

Keywords: cervical cancer screening, human papillomavirus, immunocytochemistry, cytology.

Скринінг раку шийки матки (СРШМ) є прикладом Суспільної еволюції профілактичної медицини. Рак шийки матки (РШМ) – одна з небагатьох онкопатологій, яка має потенціал до елімінації. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала елімінацію РШМ глобальною стратегією до 2030 р. Для того щоб досягнути цієї мети, було визначено такі показники: 90% дівчат мають бути вакциновані від вірусу папіломи людини (ВПЛ) до 15 років, 70% жінок віком 35–45 років мають пройти СРШМ, 90% жінок, у яких було виявлено РШМ, повинні отримати лікування [1].

Скринінг – це заходи з виявлення захворювання в людей, у яких не відзначають її проявів, метою якого є діагностування захворювання на ранній стадії, коли лікування є найефективнішим. Як зазначено в систематичному огляді [2], відповідно до принципів скринінгу, розроблених J. M. G. Wilson і G. Jungner у 1968 р., захворювання, щодо якого проводиться скринінг, повинно:

- становити значущу проблему громадського здоров'я;
- мати ефективне лікування, а також доступні можливості діагностики й терапії;
- мати добре вивчений природний перебіг, що включає латентну або ранню симптомну стадію, на якій втручання є найбільш ефективним;
- передбачати використання валідного та прийнятного для популяції скринінгового тесту, а також чітко визначену тактику ведення осіб із позитивним результатом;
- відповідати критеріям економічної обґрунтованості, а програма скринінгу має реалізовуватися як безперервний, системний процес, а не одноразове втручання.

Таким чином, скринінговий тест передуює діагностиці. Щоб відповідати критеріям J. M. G. Wilson і G. Jungner, скринінг має проводитися з використанням високоінформативних методів із високою чутливістю, специфічністю та прогностичною цінністю [2].

Технології та методи скринінгу РШМ розвивались відповідно до уявлень про етіопатогенез захворювання і кожен етап розвитку скринінгу усував недоліки попереднього (рис. 1).

За даними огляду, присвяченого вивченню історії СРШМ, на початку ХХ ст. Джордж Папаніколау виявив, що зміни клітин вагінального вмісту корелюють із гормональним статусом протягом циклу в морських свинок. Згодом, застосувавши подібну методику в жінок, він виявив злоякісні клітини у пацієнток, які проходили лікування з приводу РШМ, що дало змогу йому усвідомити потенційну роль цитологічного методу у виявленні раку. Попри початкову відсутність визнання, у співпраці з гінекологом і патологом Гербертом Траутом він дослідив вагінальні мазки великої кількості жінок, описав стадії цервікальної неоплазії та виявив ракові клітини у безсимптомних пацієнток, у яких біопсія була негативною [3]. Як зазначають автори огляду, присвяченого еволюції Пап-тесту (тесту Папаніколау), дослідники дійшли висновку, що вагінальний мазок може бути ефективним методом виявлення передракових змін шийки матки. Результати цієї роботи були опубліковані у 1941 р. в журналі American Journal of Obstetrics and Gynecology у статті “Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus” [4]. Дж. Папаніколау наголошував на важливості високої кваліфікації цитологів і приділяв значну увагу їх навчанню [3].

Надалі метод був удосконалений і розвинений його послідовниками. У 1950-х рр. Пап-тест уперше був офіційно підтриманий Американським онкологічним товариством (American Cancer Society – ACS) та Національним інститутом раку США (National Cancer Institute). Після цього цитологічний скринінг поступово став стандартною частиною охорони здоров'я жінок у 1960-х рр. [5]. Важливо зазначити, що Всесвітня організація охорони здоров'я та провідні міжнародні фахові товариства наголошують на неприпустимості вико-

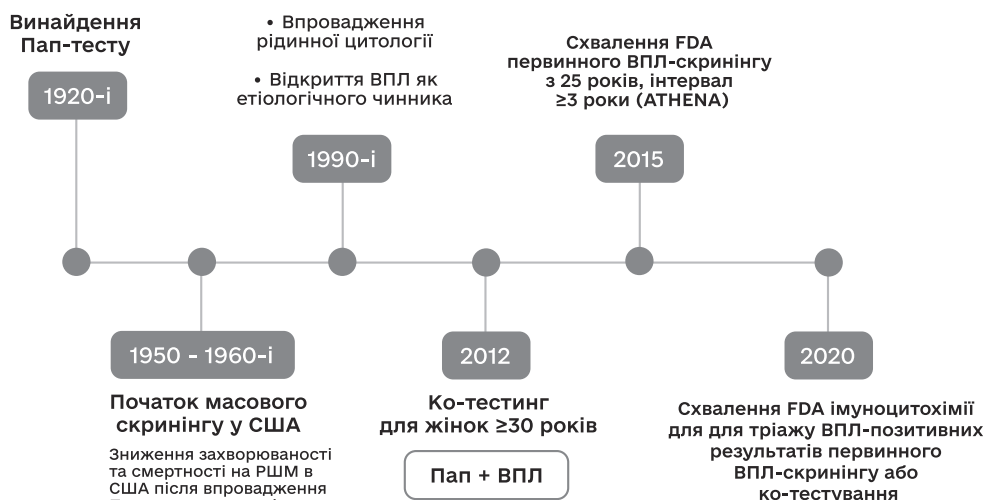


Рис. 1. Історичний розвиток методів і підходів до СРШМ

Примітки: Пап-тест – тест Папаніколау; РШМ – рак шийки матки; ВПЛ – вірус папіломи людини; FDA – Food and Drug Administration (Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США); ATHENA – Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics.

ристання фарбування за Романовським – Гімзою (або його модифікації) для цервікального скринінгу, оскільки цей метод не забезпечує належної візуалізації ядерних структур і диференціації клітин, що критично знижує чутливість скринінгу порівняно з класичним методом Папаніколау [6, 7].

Згідно з даними оглядової публікації, присвяченої еволюції СРПМ [3], широке застосування нової методики сприяло формуванню професії цитотехнолога та розширенню мережі цитологічних лабораторій, зокрема деякі великі центри аналізували понад 100 000 мазків щорічно. Така завантаженість мала свої негативні наслідки. У 1987 р. публікації журналіста The Wall Street Journal Волта Богданіча привернули увагу до перевантаження лабораторій і хибнонегативних результатів, зокрема випадків смерті пацієнток після помилково негативного скринінгу [3]. У відповідь Конгрес США ухвалив у 1988 р. Поправки до Закону про покращення якості роботи клінічних лабораторій. Вони посилили регуляцію лабораторій, обмежили навантаження та запровадили жорсткі стандарти контролю якості. Це також стимулювало розвиток нових технологій для підвищення точності скринінгу [3, 4]. І все ж цитологічний скринінг залишався значною мірою суб'єктивним методом, результати якого залежали від кваліфікації та досвіду медичних працівників. Між різними лабораторіями й цитологами, які оцінювали мазки, існував високий рівень варіабельності результатів [8].

Впровадження методу рідинної цитології стало першим суттєвим удосконаленням методики підготовки цитологічних препаратів за останні 50 років [9]. Рідинна цитологія ґрунтується на принципі статистичної репрезентативності: попри те що клітини, які потрапляють на скло, не відображають абсолютно всю клітинну масу зразка, вони становлять випадкову та відтворювану вибірку, яка достовірно характеризує весь клітинний матеріал, отриманий під час забору.

ІІІ-асистований цитологічний скринінг почав активно впроваджуватися наприкінці ХХ ст. після схвалення Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) перших систем PAPNET та AutoPap у 1995 р. [3]. Хоча в ранніх американських дослідженнях повідомляли про підвищення чутливості та продуктивності порівняно з ручним скринінгом, подальші незалежні дослідження в інших країнах не завжди підтверджували ці переваги, демонструючи більш помірне підвищення ефективності та обмеження, пов'язані з організацією роботи лабораторій і навантаженням на персонал.

Найбільш показовим є рандомізоване контрольоване дослідження «Порівняння автоматизованого та ручного цитологічного скринінгу шийки матки» (A comparison of automation-assisted and manual cervical screening: A randomised controlled trial – MAVARIC), проведене у Великій Британії, в якому порівнювали системи ThinPrep Imaging System і BD FocalPoint GS Imaging System із ручним цитологічним оцінюванням. Було встановлено, що автоматизоване зчитування мало нижчу чутливість щодо виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (Cervical Intraepithelial

Neoplasia – CIN) 2-го ступеня та вище (CIN 2+): відносна чутливість була на 8% нижчою, що відповідало абсолютному зниженню на 6,3%. Незначне підвищення специфічності не мало клінічного значення, тому автори не рекомендували ІІІ-асистоване зчитування як основний метод первинного скринінгу в добре організованих програмах [10].

Подальші дослідження показали, що ефективність таких систем значною мірою залежить від належного калібрування алгоритмів. Так, аналіз понад 45 тис. цитологічних препаратів у програмі скринінгу Уельсу продемонстрував, що зміни структури скринінгової популяції можуть призводити до так званого ефекту «перенасичення алгоритму» [10]. У результаті до 17,6% тяжких диспластичних уражень були помилково віднесені до категорії низького ризику. На відміну від багатьох інших сфер застосування штучного інтелекту, ціна помилки в цервікальному скринінгу вимірюється не лише показниками ефективності алгоритму, а й пропущеними можливостями запобігти розвитку інвазивного раку. Автори наголосили на необхідності регулярного моніторингу та перекалібрування систем [10].

Окремою проблемою залишається виявлення гландулярних уражень. Наявні дослідження свідчать, що система BD FocalPoint зазвичай не пропускає атипові залозисті клітини як нормальні зразки, однак не завжди правильно визначає їх як випадки високого ризику [11]. Попри те що система FocalPoint Slide Profiler не відносила атипові залозисті клітини з підтвердженою аномальною гістологією до нормальних, вона не завжди виділяла ці зразки як високий ризик. Так, з 38 випадків атипових залозистих клітин з аномальною гістологією лише 9 віднесено до категорії високого ризику, решта потрапили у проміжні квантілі, які не потребували особливої уваги [11]. Саме тому ретельний ручний перегляд залишається необхідним.

Отже, незалежні дослідження свідчать, що переваги автоматизованого цитологічного скринінгу можуть бути менш вираженими, ніж це демонстрували ранні дослідження. Ефективність таких систем залежить від калібрування алгоритмів, характеристик скринінгової популяції, організації лабораторного процесу та контролю якості, тому їх впровадження потребує ретельного оцінювання в умовах реальної клінічної практики.

Наприкінці 1980-х рр. німецький вірусолог Гаральд цур Гаузен довів зв'язок між ВПЛ і РПМ, ідентифікувавши генотипи 16 і 18 у пухлинній тканині [12]. Це було проривом, що дав надію на викорінення етіологічного фактора раку. Попри відзначення цього відкриття Нобелівською премією у 2008 р., його впровадження в практику скринінгу не було миттєвим.

Разом із розвитком технологій та впровадженням нових методів скринінгу розвивалися клінічні рекомендації СРПМ. Початкові рекомендації від 1957 р. передбачали щорічний Пап-тест для всіх сексуально активних жінок, а в 1987 р. ACS запровадив тестування кожні 3 роки [13].

У 1988 р., на тлі публікацій The Wall Street Journal і посилення регуляторних вимог, було впроваджено систему Bethesda через відсутність стандартизованої та відтворюваної термінології в цитології. Вона за-

провадила двоступеневу класифікацію плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень легкого (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL) і тяжкого ступеня (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) та категорію атипичних клітин невизначеного значення (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – ASC-US) [14]. Остання стала однією з найчастіших цитологічних аномалій і спричиняла значну варіабельність клінічної тактики, що стало проблемою для охорони здоров'я.

Для визначення найкращої тактики ведення ASC-US, LSIL та малих цитологічних аномалій було проведено дослідження сортування (тріажу) пацієнток з ASC-US і LSIL (ASC-US / LSIL Triage Study – ALTS; 1996). Встановлено, що серед трьох стратегій ведення жінок, що мають ASC-US – негайної кольпоскопії, консервативного спостереження та сортування шляхом ВПЛ-тестування з проведенням кольпоскопії для ВПЛ-позитивних осіб – найбільш ефективною й безпечною є остання. Це пояснюється тим, що ризик розвитку CIN 2+ у ВПЛ-позитивних жінок з ASC-US є подібним до такого при LSIL, тоді як у ВПЛ-негативних випадках ризик залишається низьким. На підставі результатів дослідження ALTS у 2000 р. FDA схвалило тест Digene Hybrid Capture II (HC2) як рефлексний ВПЛ-тест для випадків ASC-US, а вже до 2001 р. ВПЛ-тестування було інтегровано в клінічні рекомендації [15].

З 2004 по 2014 рік були проведені масивні популяційні дослідження POBASCAM, NTCC, Swedescreen та ARTISTIC в різних країнах Європи, які заклали розуміння, що первинний ВПЛ-скринінг має вищу чутливість для виявлення CIN 2+ / CIN 3+ порівняно із цитологією. Це дало можливість обґрунтувати його використання як основного скринінгового тесту з подальшим цитологічним сортуванням (тріажем). Крім того, він показував високу прогностичну цінність – захисна ефективність ВПЛ-тестування протягом 5 років є не меншою, ніж 3-річний інтервал цитологічного скринінгу, що дозволило оптимізувати частоту обстежень без втрати діагностичної точності [16–18].

Подальше спостереження 176 464 жінок, включених до цих досліджень, показало, що через 5,5 року після негативного первинного результату ВПЛ-скринінгу частота РППМ була майже в 4 рази нижчою, ніж у групі цитологічного скринінгу з результатом Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM) [19].

Таким чином, дані щодо високої чутливості ВПЛ-тестування зумовили запровадження котестування в «Керівництві ACS, Американського товариства кольпоскопії та патології шийки матки (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP) та Американського товариства клінічної патології (American Society for Clinical Pathology)» 2012 р. [20] як опції скринінгу для жінок віком від 30 років. Надалі результати дослідження «Вирішення потреби в удосконаленні ВПЛ-діагностики» (Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics – ATHENA) стали підставою для FDA-схвалення у 2014 р. первинного ВПЛ-скринінгу як самостійного методу [21], який був включений до «Рекомендацій FDA, ASCCP та Товариства гінекологічної онкології (Society of Gynecologic

Oncology)» 2015 р. [22]. Дослідження ATHENA мало фундаментальне значення для зміни парадигми в бік первинного ВПЛ-скринінгу [23].

Учені дійшли таких висновків:

- первинне ВПЛ-тестування у жінок віком ≥ 25 років є настільки ж ефективним, як і «гібридна стратегія» (цитологія для віку 25–29 років + котестинг для віку ≥ 30 років) у виявленні CIN 3+;
- первинне ВПЛ-тестування має суттєво вищу чутливість у виявленні CIN 3+, порівняно з ізольованим цитологічним скринінгом у жінок віком від 25 років;
- жінки, позитивні щодо ВПЛ-16, мають особливо високий абсолютний ризик розвитку CIN 2+ або CIN 3+.

Зміщення акценту від цитологічного оцінювання морфологічних змін епітелію до виявлення високоонкогенних типів ВПЛ як причинного фактора канцерогенезу, що забезпечує довгострокове прогнозування ризику РППМ, актуалізувало проблему належної стандартизації, клінічної валідації та регуляторного контролю ВПЛ-тестів. Розроблено понад 250 комерційних ВПЛ-тестів, проте лише близько 30 з них пройшли належну клінічну валідацію для використання в програмах скринінгу, і ще менше – схвалені FDA.

З цією метою у 2009 р. були опубліковані критерії Meijer для тестів, спрямованих на виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) ВПЛ [24]. Вони були розроблені для забезпечення оптимального балансу між клінічною чутливістю та специфічністю ВПЛ-тестування. Основною метою критеріїв є гарантування високої здатності тестів виявляти клінічно значущі ураження ($\geq$ CIN 2) за одночасного обмеження кількості хибнопозитивних результатів, що допомагає уникнути необґрунтованих додаткових обстежень і втручань.

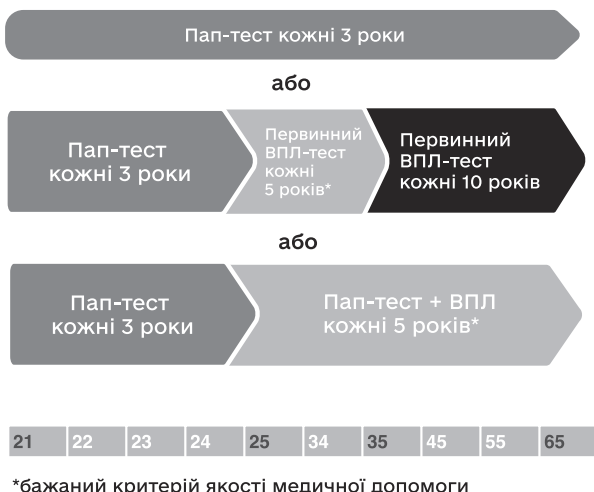
Отже, тест для первинного ВПЛ-скринінгу має відповідати таким вимогам [24]:

1. Клінічна чутливість щодо виявлення $\geq$ CIN 2 має становити не менше ніж 90% від чутливості еталонного тесту.
 2. Клінічна специфічність щодо виявлення $\geq$ CIN 2 має становити не менше ніж 98% від специфічності еталонного тесту.
 3. Внутрішньо- та міжлабораторна відтворюваність результатів має становити не менше ніж 87%.
- Лабораторія має відповідати таким вимогам [24]:
1. Наявність акредитації для проведення молекулярно-діагностичних досліджень.
 2. Дотримання стандартних операційних процедур і принципів належної лабораторної практики.
 3. Впровадження системи забезпечення якості, що включає внутрішній контроль якості, зовнішню оцінку якості та заходи з покращення якості.
 4. Регулярний моніторинг ефективності тестування та участь у програмах міжлабораторного контролю.
 5. Фізичне розділення зон підготовки реагентів, обробки зразків і ампліфікації/детекції ДНК для запобігання контамінації.

Таким чином, майже за 80 років випадкова знахідка атипичних клітин стала поштовхом до фундаментальної трансформації наукових уявлень і клінічних підходів,

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
СКРИНІНГ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ВЕДЕННЯ
ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ
РЕЗУЛЬТАТАМИ СКРИНІНГУ ТА
ПЕРЕДРАКОВИМИ СТАНАМИ ШИЙКИ
МАТКИ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
18 червня 2024 № 1057



*бажаний критерій якості медичної допомоги

Рис. 2. Стратегії СРШМ залежно від віку відповідно до Стандарту [25]

Примітки: ВПЛ – вірус папіломи людини; Пап-тест – тест Папаніколау.

спричинила розробку регуляторних механізмів та стандартів якості діагностики, а також сформувала сучасну багаторівневу систему СРШМ, що інтегрує цитологічні, молекулярні й алгоритмічні методи раннього виявлення.

В Україні СРШМ регламентується Стандартом медичної допомоги «Скринінг раку шийки матки ведення пацієнток з аномальними результатами скринінгу та передраковими станами шийки матки» від 18.06.2024 [25] (далі – Стандарт), що ґрунтується на керівництвах Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society [26] та ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2019 [27], і таким чином відповідає світовим стандартам.

Початок скринінгу РШМ не пов'язаний із початком статевого життя, оскільки, попри найвищу поширеність ВПЛ у молодих жінок, інфекція зазвичай спонтанно елімінується у переважній більшості випадків протягом 2 років [25, 28]. З огляду на значну поширеність транзитornoї ВПЛ-інфекції серед молодих жінок, первинний скринінг РШМ у віці від 21 до 24 років проводять тільки шляхом цитологічного дослідження (Пап-тест) [25].

Припинення скринінгу можливе після 65 років за умови адекватного негативного попереднього скринінгу (2 послідовні негативні ВПЛ-тести за останні 10 років або 3 послідовні негативні цитологічні дослідження за останні 10 років), відсутності CIN 2+ протягом останніх 25 років та відсутності високого ризику РШМ (рис. 2) [25, 27].

Вибір тактики цитологічного дослідження шийки матки (ЦДШМ) чи первинного ВПЛ-скринінгу передбачає виконання внутрішньоскринінгового тесту з

метою тріажу (сортування). Для цитологічного дослідження це ВПЛ-тестування та навпаки. На основі двох виконаних тестів обирається тактика ведення аномальних результатів скринінгу відповідно до ризику виявлення тяжкої дисплазії (CIN 3+) у пацієнтки [25].

Попри те що ЦДШМ досі залишається прийнятною опцією скринінгу, розуміння ВПЛ-статусу жінки може позитивно відобразитися на ризиках розвитку ВПЛ-залежних типів раку інших локалізацій та настороженості щодо них. Так, дослідження 2023 р., що ВПЛ-позитивні жінки мають у 10–12 разів вищий ризик вульварної інтраепітеліальної неоплазії важкого ступеня (Vulvar Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse – VIN 2+), у 12 разів вищий ризик вагінальної інтраепітеліальної неоплазії тяжкого ступеня (Vaginal Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse – VaIN 2+) та у 2–3 рази вищий ризик анальної інтраепітеліальної неоплазії тяжкого ступеня (Anal Intraepithelial Neoplasia grade 2 or worse – AIN 2+) порівняно з ВПЛ-негативними жінками [29, 30]. Ризик особливо зростає у жінок із ВПЛ типу 16, попередньою тяжкою інтраепітеліальною неоплазією (CIN 2+) або у невакцинованих осіб [29, 30].

Концепція мультизональної інтраепітеліальної неоплазії (Multizonal Intraepithelial Neoplasia – MZIN), оприлюднена навесні 2026 р., означає ураження кількох (двох або більше) анатомічних зон, де зона – це окрема анатомічна аногенітальна ділянка. MZIN виникає через поєднання факторів, включно з персистенцією ВПЛ у різних ділянках на тлі генетичної схильності та/або імуносупресії [31] (рис. 3).

Отже, розуміння ВПЛ-статусу жінки є ключем до усвідомлення ризиків, оскільки наразі скринінг

Схема взаємозв'язку уражень при MZIN

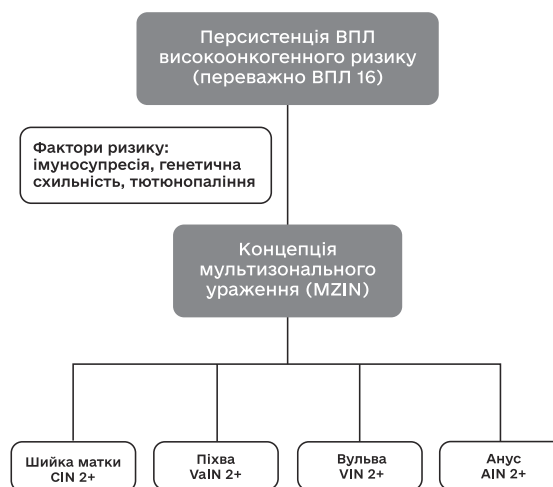


Рис. 3. Схематичне зображення концепції MZIN (адаптовано з S. J. Bowden, L. B. Ellis, T. Cumming, et al. [31])

Примітки: Пап-тест – тест Папаніколау; ВПЛ – вірус папіломи людини; * – бажаний критерій; MZIN – мультизональна інтраепітеліальна неоплазія; CIN 2+ – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія важкого ступеня; VaIN 2+ – вагінальна інтраепітеліальна неоплазія тяжкого ступеня; VIN 2+ – вульварна інтраепітеліальна неоплазія важкого ступеня; AIN 2+ – анальна інтраепітеліальна неоплазія важкого ступеня.

ВПЛ-асоційованих захворювань поза шийкою матки не рекомендований у загальній популяції.

Відносно новим способом сортування аномальних ВПЛ-результатів є імуноцитохімічне дослідження (ІЦХ) – це метод якісного виявлення специфічних білків у цитологічних препаратах за допомогою реакції антиген – антитіло [32, 33]. Для цього застосовують ІЦХ маркерів p16^{INK4a} та Ki-67 (CINtec PLUS Cytology), яке дозволяє виявити коекспресію білків, що відображає трансформаційну ВПЛ-індуковану проліферацію клітин. p16^{INK4a} виявляється як коричневе забарвлення (3,3'-Diaminobenzidine) у ядрі/цитоплазмі, Ki-67 – як червоне ядерне забарвлення (Fast Red). Їх одночасна наявність свідчить про порушення клітинного циклу, пов'язане з прогресією ВПЛ-асоційованих уражень.

Отже, ІЦХ забезпечує інтегроване оцінювання морфологічних і молекулярних змін у межах одного зразка. CINtec PLUS (p16 / Ki-67) був схвалений FDA [34, 35], а у 2024 р. інтегрований у рекомендації зі СРПМ як допоміжний сортувальний метод у ВПЛ-позитивних пацієнток із малими цитологічними аномаліями (NILM, ASC-US, LSIL) [36].

Показання для проведення дослідження [36] – це тріаж ВПЛ-позитивних результатів:

- за обмеженого генотипування за даними скринінгового тесту;
- у поєднанні із цитологією (котест);
- під час спостереження після аномальних результатів скринінгу, кольпоскопії та лікування.

За позитивного результату ІЦХ у таких випадках пацієнткам має бути виконана негайна кольпоскопія замість проведення спостережної тактики. Водночас дослідження не рекомендовано (не має визначеної користі) при ВПЛ 16 та 18 типів, тяжких дисплазіях і glandулярних аномаліях.

Керівництво чітко визначає, що приймати рішення щодо дообстеження шляхом ІЦХ можна тільки за результатами ВПЛ-тестів, які надають обмежене генотипування, тобто окрему ідентифікацію 16 та 18 типів і виявлення інших високоонкогенних генотипів без ідентифікації. Прикладом такого тесту є Roche Cobas, схвалений FDA для первинного скринінгу [37]. Таким

чином, ІЦХ забезпечує кращу стратифікацію ризику шляхом застосування об'єктивного біомаркера, ідентифікацію пацієнток, які отримують найбільше користі від активного спостереження та кращу детекцію патології шийки матки порівняно з Пап-тестом [38–40].

ВИСНОВКИ

Сучасна стратегія профілактики РПМ демонструє фундаментальний зсув від суб'єктивного оцінювання морфологічних змін клітин (експрес-діагностика наслідків) до об'єктивної молекулярно-біологічної детекції причинного фактора – персистувальної інфекції ВПЛ високоонкогенного ризику. Перехід до первинного ВПЛ-тестування та інтеграція методів молекулярного сортування (тріажу) забезпечують довгострокове, високоточне прогнозування індивідуального онкоризику.

Успішна реалізація новітніх алгоритмів скринінгу можлива лише за умови жорсткої стандартизації лабораторних процесів та використання винятково тих молекулярних тестів, що пройшли повну клінічну валідацію (зокрема відповідно до міжнародних критеріїв Meijer або вимог FDA). Застосування невалідованих комерційних систем у первинному скринінгу є неприпустимим, оскільки дисбаланс між клінічною чутливістю та специфічністю призводить або до пропуску тяжкої патології ($\geq$ CIN 2), або до гіпердіагностики й невинного агресивного втручання.

Впровадження ІЦХ з детекцією коекспресії маркерів p16^{INK4a} та Ki-67 (CINtec PLUS) нівелює суб'єктивізм традиційної цитології під час оцінювання малих аномалій (ASC-US, LSIL). Цей метод є об'єктивним молекулярним «перемикачем», який чітко диференціює транзиторну інфекцію від трансформаційного етапу ВПЛ-індукованого канцерогенезу.

Новітнє розуміння концепції MZIN (2026) вимагає переосмислення ролі ВПЛ-статусу жінки. Виявлення високоонкогенних типів вірусу (особливо ВПЛ-16) слід розглядати не лише як маркер ризику цервікального раку, а і як тригер клінічної настороженості щодо синхронних чи метахронних уражень інших аногенітальних зон (VIN, VaIN, AIN), що відкриває шлях до персоналізованої багатовекторної профілактики.

Відомості про авторів

Бурка Ольга Анатоліївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 246-02-53. E-mail: olga.burka@dila.com.ua

ORCID: 0000-0003-0133-9885

Маринчина Ірина Миколаївна – Медичний центр «Базисмед», м. Чернівці; тел.: (099) 093-38-25. E-mail: i.marynchyna.bzm@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8972-1378

Коломієць Олена Володимирівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-22-31. E-mail: doct_helen@ukr.net

ORCID: 0000-0003-4511-1663

Малишева Ірина Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: IraMalysheva2017@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5193-6974

Плаксієва Катерина Дмитрівна – ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ; тел.: (066) 387-95-84. E-mail: dejnjuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3021-4515

Мединська Богуслава Євстахіївна – Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2, м. Київ; тел.: (050) 331-51-74. E-mail: Boguslavamed@gmail.com

ORCID: 0009-0008-8873-7096

Information about the authors

Burka Olha A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 246-02-53. E-mail: olga.burka@dila.com.ua
ORCID: 0000-0003-0133-9885

Marynychyna Iryna M. – Medical center “Basismed”, Chernivtsi; tel.: (099) 093-38-25. E-mail: i.marynychyna.bzm@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8972-1378

Kolomiets Olena V. – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 483-22-31.
E-mail: doct_helen@ukr.net
ORCID: 0000-0003-4511-1663

Malysheva Iryna V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: IraMalysheva2017@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5193-6974

Medynska Bohuslava Ye. – Kyiv Clinical Railway Hospital No. 2, Kyiv; tel.: (050) 331-51-74. E-mail: Boguslavamed@gmail.com
ORCID: 0009-0008-8873-7096

Plaksiieva Kateryna D. – SSI “Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine”, Kyiv;
tel.: (066) 387-95-84. E-mail: dejnjuk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3021-4515

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 56 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ*. 2018;190(14):E22-E29. doi: 10.1503/cmaj.171154.
- Swanson AA, Pantanowitz L. The evolution of cervical cancer screening. *J Am Soc Cytopathol*. 2024;13(1):10-5. doi: 10.1016/j.jasc.2023.09.007.
- Chantziantoniou N, Donnelly AD, Mukherjee M, Boon ME, Austin RM. Inception and development of the Papanicolaou stain method. *Acta Cytol*. 2017;61(4-5):266-80. doi: 10.1159/000457827.
- Naik K, Zaleski MS. Cytotechnology: a profession on the move – then and now. *Lab Med*. 2008;39(4):201-06. doi: 10.1309/MU74MJ9BA8HABDM.
- Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1908-18. doi: 10.1056/NEJMs2030640.
- International Agency for Research on Cancer. Cervical Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention [Internet]. Volume 18. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. Available from: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022>.
- Chatterjee PB, Hingway SR, Hiwale KM. Evolution of pathological techniques for the screening of cervical cancer: a comprehensive review. *Cureus*. 2024;16(5):e60769. doi: 10.7759/cureus.60769.
- Banerjee D, Mittal S, Mandal R, Basu P. Screening technologies for cervical cancer: Overview. *Cytojournal*. 2022;19:23. doi: 10.25259/CMAS_03_04_2021.
- Nuttall DS, Anderson WJ, Savage AJ, Denton K, Martin CM, O'Leary JJ. Calibration of the Becton Dickinson FocalPoint GS slide profiler is essential for optimal performance: avoiding the algorithm supersaturation cascade effect pitfall. *Cancer Cytopathol*. 2023;131(6):383-91. doi: 10.1002/cncy.22693.
- Chute DJ, Lim H, Kong CS. BD focalpoint slide profiler performance with atypical glandular cells on Sure-Path Papanicolaou smears. *Cancer Cytopathol*. 2010;118(2):68-74. doi: 10.1002/cncy.20067.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 1996;1288(2):55-78. doi: 10.1016/0304-419X(96)00020-0.
- Khan MJ. Cervical cancer screening: evolution of national guidelines and current recommendations. *Clin Obstet Gynecol*. 2023;66(3):470-7. doi: 10.1097/GRF.0000000000000791.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: a Historical Perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4-5):359-72. doi: 10.1159/000477556.
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002;287(16):2120-29. doi: 10.1001/jama.287.16.2120.
- Bulkman NWJ, Rozendaal L, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Boeke AJP, Zandwijken GRJ, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer*. 2004;110(1):94-101. doi: 10.1002/ijc.20076.
- Elfström KM, Smelov V, Johansson ALV, Eklund C, Naucner P, Arnheim-Dahlström L, et al. Long term duration of protective effect for HPV negative women: follow-up of primary HPV screening randomised controlled trial. *BMJ*. 2014;348:g130. doi: 10.1136/bmj.g130.
- Ronco G, Brezzi S, Carozzi F, Dalla Palma P, Giorgi-Rossi P, Minucci D, et al. The New Technologies for Cervical Cancer Screening randomised controlled trial: an overview of results during the first phase of recruitment. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1):230-2. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.07.021.
- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72. doi: 10.3322/caac.21139.
- Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. 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.
- Huh WK, Ault KA, Chelmon D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178-82. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022.
- Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):46e1-e11. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.024.
- Meijer CJLM, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20. doi: 10.1002/ijc.24010.
- Ministry of Health of Ukraine. Medical care standard “Cervical cancer screening. Management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix” [Internet]. Register No. FC 2024-1057; 2024 Jun 18. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/06/1057_18062024_smd.pdf.
- Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzog A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):321-46. doi: 10.3322/caac.21628.
- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmon D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- Laberiano-Fernandez C, del Valle-Mendoza J, Aguilar-Luis MA, Arias-Stella J, Champin D, de Dominguez GR, et al. Prevalence and persistence of high-risk HPV genotypes in unvaccinated asymptomatic women: a six-year study in Peru. *BMC Res Notes*. 2026;19. doi: 10.1186/s13104-026-07865-9.
- Stuebs FA, Dietl AK, Koch MC, Adler W, Geppert CI, Hartmann A, et al. Cytology and HPV co-testing for detection of vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4633. doi: 10.3390/cancers15184633.
- Lindquist S, Frederiksen K, Petersen LK, Kjør SK. The risk of vaginal,

- vulvar and anal precancer and cancer according to high-risk HPV status in cervical cytology samples. *Int J Cancer*. 2024;155(1):61-70. doi: 10.1002/ijc.34896.
31. Bowden SJ, Ellis LB, Cumming T, Brogden D, Sherman SM, Finch DA, et al. Multizonal intraepithelial neoplasia of the lower genital tract and anus in women: terminology for defining the disease, an introduction by the British Society for Colposcopy and Cervical Pathology (BSCCP), International Anal Neoplasia Society (IANS), European Federation for Colposcopy (EFC) and British Society for the Study of Vulval Disease (BSSVD) scientific committees. *Br J Cancer*. 2026;134(2):177-84. doi: 10.1038/s41416-025-03259-z.
32. Desai N, Towne W, Connelly CF, Baskota SU, Crapanzano JP, Desai K, et al. Utility of CINtec PLUS in identification of high-grade lesions on short-term follow-up in patients with negative cytologic interpretation. *Diagn Cytopathol*. 2025;53(6):265-71. doi: 10.1002/dc.25457.
33. Zhou H, Dai Y, Zhang H, Yang Y, Pi R, Zhu L, et al. P16/Ki67 dual staining versus cytology for identifying high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+/CIN3+) in triage management of HR-HPV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2026;37:e68. doi: 10.3802/jgo.2026.37.e68.
34. Wright TC Jr, Stoler MH, Ranger-Moore J, Fang Q, Volkir P, Safaeian M, et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: results from the IMPACT trial. *Int J Cancer*. 2022;150(3):461-471. doi: 10.1002/ijc.33812.
35. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH, et al. Triage 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.
36. Clarke MA, Wentzensen N, Perkins RB, Garcia F, Arrindell D, Chel-mow D, et al. Recommendations for use of p16/Ki67 dual stain for management of individuals testing positive for human papillomavirus. *J Low Genit Tract Dis*. 2024;28(2):124-30. doi: 10.1097/LGT.0000000000000802.
37. Suh DH, Lee KH, Kim K, Kang S, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):156-67. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.156.
38. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, Mazurec K, Jach Z, Kotkowska-Szeps I, et al. Is primary HPV with secondary p16/Ki67 dual-stain an alternative HSIL-risk detection strategy in cervical cancer screening for women under 30 years? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2012. doi: 10.3390/diagnostics11112012.
39. Gilbert L, Ratnam S, Jang D, Alaghbandan R, Schell M, Needle R, et al. Comparison of CINtec PLUS cytology and cobas HPV test for triaging Canadian patients with LSIL cytology referred to colposcopy: A two-year prospective study. *Cancer Biomark*. 2022;34(3):347-58. doi: 10.3233/CBM-210366.
40. Trzeszcz M, Mazurec M, Jach R, Mazurec K, Kotkowska-Szeps I, Kania M, et al. p16/Ki67 dual stain triage versus cytology in primary human papillomavirus-based cervical cancer screening with limited genotyping. *J Med Virol*. 2023;95(11):e29271. doi: 10.1002/jmv.29271.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2026. – Дата першого рішення 18.05.2026. – Стаття подана до друку 22.06.2026