

# Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций Американского общества клинической онкологии, март 2017)

С.О.Дубровина✉

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 44022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

✉s.dubrovina@gmail.com

В статье изложены основные положения рекомендаций Американского общества клинической онкологии по первичной и вторичной профилактике рака шейки матки на основании использования вакцинации и скрининговых программ.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вакцинация, скрининг, цервикальный рак.

**Для цитирования:** Дубровина С.О. Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций Американского общества клинической онкологии, март 2017). Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 66–71. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.6.66-71

## Review

### Primary and secondary prevention of cervical cancer (based on the recommendations of the American Society of Clinical Oncology, march 2017)

S.O.Dubrovina✉

<sup>1</sup>Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29;

<sup>2</sup>Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43

✉s.dubrovina@gmail.com

#### Abstract

The article outlines the main provisions of the recommendations of the American Society of Clinical Oncology for primary and secondary prevention of cervical cancer by vaccination and screening programs.

**Key words:** human papillomavirus, vaccination, screening, cervical cancer.

**For citation:** Dubrovina S.O. Primary and secondary prevention of cervical cancer (based on the recommendations of the American Society of Clinical Oncology, march 2017). Consilium Medicum. 2017; 19 (6): 66–71. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.6.66-71

Задачей данной статьи является первичное предупреждение рака шейки матки (РШМ) путем снижения инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) за счет вакцинации [1].

Цервикальный рак – наиболее частое из всех тяжелых исходов ВПЧ-инфекции. Другие заболевания, вызванные ВПЧ, включают генитальные бородавки, иные различные аногенитальные раки и орофарингальные раки, большей частью локализирующиеся у основания языка и на миндалинах [2, 3].

ВПЧ является причиной фактически всех цервикальных раков. Подтипы 16 и 18 чаще всего ассоциированы с РШМ. На основании представленного во всем мире распределения генотипов ВПЧ установлено, что полный охват ВПЧ-вакцинацией женского населения может снизить на 90% случаи цервикального рака в мире с использованием существующих вакцин [4–6].

Существуют три профилактические вакцины, одобренные и рекомендованные в США, Европе и многих других регионах: бивалентная (против 16 и 18-го типов), квадριвалентная (против 6, 11, 16 и 18-го типов) и девятивалентная (против 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го). Несмотря на некоторую перекрестную защиту двухвалентной и четырехвалентной вакцин для других типов ВПЧ, связанных филогенетически (например, 45 для 18, 31 и 33 для 16) [7, 8], продолжительность этой защиты остается неизвестной.

Вакцинация предусматривает охват всего населения в целом. Не существует другой стратегии для РШМ помимо вакцинации, способной ее заменить.

#### Начало вакцинации

Начинать вакцинацию рекомендуется так рано, как только это возможно, – с 9 до 14 лет. Министерство здравоохранения может устанавливать верхний предел старта вакцинации старше 14 лет в зависимости от местной политики и ресурсов.

#### Количество рекомендуемых доз и интервал между ними

Девочкам 9–14 лет рекомендуется вводить две дозы. Интервал между ними должен быть не менее 6 мес и может быть увеличен до 12–15 мес. Девочки старше 15 лет на момент начала вакцинации должны получать три дозы. Для тех, у кого вакцинация начата после 15 лет, она может быть завершена до 26 лет.

Максимальный интервал между дозами до сих пор неизвестен. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает, что интервал не должен продолжаться более 12–15 мес, вакцинация должна быть закончена до начала половой активности. Но нужно заметить, что ВОЗ не определяет максимальный интервал [9].

#### Вакцинация мальчиков

Что касается мальчиков, то для профилактики РШМ в случае низкого уровня охвата вакциной приоритетной целевой популяции (менее 50%) вакцинация может быть распространена и на них. Для профилактики РШМ в максимальных или расширенных ресурсах, где охват

вакцинацией девочек составляет более 50%, вакцинация мальчиков не рекомендуется. Центр по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention – CDC) рекомендует начинать вакцинацию с 11 или 12 лет с использованием четырехвалентной или девятивалентной вакцин. Однако возможно начало вакцинации также с 9 лет, поскольку CDC предусматривает профилактику цервикальных раков наряду с РШМ [10, 11].

Проведение вакцинации мальчикам с целью предотвращения РШМ не является экономически эффективным в случаях высокого охвата приоритетной целевой группы женщин (50%). Вакцинация может быть распространена на мальчиков с целью предупреждения других цервикальных ВПЧ-связанных раковых заболеваний (например, генитальные бородавки).

#### **Вакцинация женщин с иммунодефицитными состояниями**

Женщины, которые ВИЧ-инфицированы или иммуносупрессированы по другим причинам, должны следовать рекомендациям согласно возрасту, но получать три дозы.

#### **Вакцинация беременных женщин**

Вакцинация не рекомендована беременным, поскольку отсутствует очевидная ее безопасность во время беременности, в то же время нет данных о возможном ущербе [12, 13]. Не следует выполнять тест на беременность перед вакцинацией или прерывать беременность перед вакцинацией. Женщины, получившие одну или две дозы вакцины до беременности, должны получить вторую и/или третью дозу после завершения беременности. Также нет необходимости в рестарте полной программы вакцинации.

#### **Стратегия вакцинации для женщин, получающих лечение по поводу предраковых заболеваний шейки матки**

Для женщин, получающих лечение по поводу предраковых и фоновых поражений шейки матки цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 2-й и более степени (например, перенесших конизацию, петлевую электрохирургическую операцию или криотерапию), а также лечение РШМ, вакцинация не рекомендуется. Отчеты, касающиеся результатов исследований состояния здоровья пациенток, получавших вакцины против ВПЧ до или после хирургического лечения высоких степеней дисплазий шейки матки, показали смешанные результаты, при этом некоторые исследования демонстрировали отсутствие эффекта [14–16]. В отсутствие последовательных и убедительных доказательств того, что женщины с историей патологии шейки матки, связанной с ВПЧ, имеют какой-либо риск возникновения новой инфекции, отличающийся от женщин такого же возраста, вакцинацию против ВПЧ следует проводить в соответствии с изложенными рекомендациями, касающимися возраста пациенток. Статус ВПЧ, определенный по результатам ВПЧ-тестирования или связанный с патологией шейки матки (например, аномальные результаты цитологии или биопсии шейки матки), не должен влиять на принятие решения о предоставлении вакцин против ВПЧ. Вероятность инфицирования ВПЧ 16 или 18-го типа увеличивается с серьезностью патологии шейки матки, поэтому эффект от вакцинации будет снижаться. Пациенткам следует сообщить, что результаты клинических испытаний не влияют на то, что вакцина будет оказывать какое-либо терапевтическое воздействие на существующую инфекцию ВПЧ или поражение шейки матки [17]. Женщины, которые получают лечение по поводу предраковых поражений, и их врачи должны следовать стандартным рекомендациям, касающимся ведения пациенток после хирургического лечения [18–21].

#### **Скрининг после вакцинации**

Вакцинация не заменяет скрининг. Когорта женщин, получивших вакцину, по-прежнему нуждается в скрининге. Алгоритм тестирования и интервал между тестами остается дискуссионным во многих странах. Вероятно, что первоначальные изменения, касающиеся протокола скрининга вакцинированных женщин, будут заключаться в увеличении возраста, при котором проводится скрининг.

#### **Система регистрации**

Существует необходимость в контроле за внедрением вакцин с точки зрения охвата населения, результатов, выявленных при скрининге, и регистрации случаев онкологических заболеваний. Усиленные системы мониторинга нежелательных явлений иммунизации необходимы для отслеживания потенциальных побочных эффектов, особенно редких или поздних осложнений. Основанием для проведения скрининга и регистрации случаев онкопатологии является потребность в отслеживании долгосрочных результатов, особенно касающихся случаев РШМ. Контроль проведения скрининга и информации о вакцинации должен осуществляться для обеспечения безопасной, эффективной и рациональной интеграции этих двух стратегий профилактики. Все страны или регионы должны иметь базовые данные об охвате населения, документирующие процент привитых девочек и мальчиков.

По мере того как государства и регионы внедряют вакцинацию против ВПЧ, им необходимо обновить расширенную программу ВОЗ по иммунизации с регистрацией назначенных доз и сбора сообщаемых побочных эффектов. В условиях ограниченных ресурсов директивные органы и органы общественного здравоохранения должны перейти к реестрам населения по крайней мере для одного региона в стране. Органы общественного здравоохранения должны внедрить систему наблюдения за населением для мониторинга ВПЧ и инфекций, ему предшествующих. В странах с большим объемом ресурсов политическим органам и органам общественного здравоохранения следует внедрять региональные и государственные системы надзора. Системы эпиднадзора могут выявлять редкие побочные явления после вакцинации.

#### **Безопасность**

Профиль безопасности вакцин против ВПЧ был широко оценен, в том числе с помощью как пассивного, так и активного наблюдения за вакцинами. Пассивное наблюдение – это добровольная отчетность вакцинированных лиц (или других лиц) и медицинских специалистов перед производителями и национальными системами эпиднадзора (система отчетности о неблагоприятных событиях в США и Австралии, базы данных или многонациональные базы данных, такие как Глобальная система данных о безопасности по отдельным странам ВОЗ и Научно-техническая оценка программ вакцинации в Европейском союзе). Активное наблюдение – это внедрение систематических процедур, направленных на осуществление активного поиска и выявление клинически значимых событий, которые происходят в течение определенного периода времени и включают в себя крупные исследования, спонсируемые производителем или национальными регулирующими органами. Как и при всех серьезных неблагоприятных осложнениях для вакцинации важно, чтобы своевременно проводились надлежащие исследования для определения того факта, вызвано ли осложнение вакциной и необходима ли какая-либо коррекция. Основная проблема, стоящая перед фармаконадзором, заключается в том, чтобы отличить реальные неблагоприятные события от фоновых условий, которые могут возникнуть независимо от вакцинации. Данные, которые основаны на частоте встречаемо-

сти потенциальных неблагоприятных событий, возникающих до вакцинации, позволяют анализировать наблюдаемые и ожидаемые показатели в вакцинированных популяциях [14, 22].

Несколько организаций проводят регулярные отчеты о неблагоприятных осложнениях вакцинации, включая VAERS (система отчетности о неблагоприятных последствиях вакцин), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и пр. После мониторинга отчетов VAERS CDC и Администрации по контролю за продуктами и лекарствами США проанализировали сообщения о серьезных неблагоприятных событиях и смертельных случаях, возникающих после вакцинации, а также данные постмаркетинговых исследований и не обнаружили причинно-следственной связи с вакцинацией четырехвалентной ВПЧ-вакциной [23]. В еженедельном отчете органов здравоохранения Дании, Швеции и Франции сообщается, что не было обнаружено каких-либо причинно-следственных связей между вакцинацией четырехвалентной ВПЧ-вакциной и аутоиммунными, венозными тромбозомболическими, неврологическими или другими состояниями.

EMA рассмотрела публикации, данные клинических испытаний, данные постмаркетинга и прочие отчеты и не нашла доказательств того, что вакцины против ВПЧ могут вызывать синдром региональной боли или синдром ортостатической тахикардии. Нет никаких данных о более высокой распространенности этих синдромов среди вакцинированных или невакцинированных девочек [24, 25]. Глобальный консультативный комитет ВОЗ по безопасности вакцин рассмотрел данные о безопасности вакцинации последний раз в декабре 2015 г. и не обнаружил никаких сигналов опасности, требующих изменений в рекомендациях ВОЗ [16]. Международное общество по ВПЧ оценило обзоры ВОЗ, Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration), CDC, EMA, Международной федерации гинекологии и акушерства, Агентства по лекарственным средствам и лекарственным препаратам Великобритании и Австралийской администрации терапевтических товаров и другие публикации и пришло к выводу, что нет доказательств того, что неврологические и аутоиммунные заболевания или смертельные случаи являются следствием вакцинации, и подчеркнуло отсутствие смертельных случаев, ассоциированных с вакцинами против ВПЧ [26].

### **Дети и подростки, подвергнутые сексуальному насилию**

Детям и подросткам с эпизодами сексуального насилия предлагается вакцинация против ВПЧ в соответствии с возрастом. Особое беспокойство вызывает вакцинация детей и подростков с историей сексуальных злоупотреблений, учитывая, что они могут подвергаться более высокому риску заражения ВПЧ в результате цервикальной, вагинальной или анальной травм, связанной с принудительным проникновением. CDC включает эту популяцию в свои планы иммунизации 2016 г. с использованием трех доз начиная с 9 лет: «Назначить вакцину против ВПЧ начиная с 9 лет детям и подросткам с любой историей сексуального насилия или нападения, которым не инициировали или не завершили серию из трех доз» [27]. Этот вопрос также обсуждается в обзоре S.Garland и соавт. [28]. Учитывая убедительные доказательства в поддержку вакцинации девочек в возрасте от 9 лет по всем параметрам (от базового до максимального и расширенного), девочки с историей сексуального насилия должны быть охвачены без необходимости напрямую связывать вакцинацию с историей сексуальных злоупотреблений. Что касается вакцинации мальчиков с историей сексуального насилия, доказательства менее ясны, но согласуются с общей рекомендацией, что, если позволяют ресурсы, мальчики, подвергшиеся

сексуальному насилию, должны быть вакцинированы в возрасте от 9 лет.

### **Содействие вакцинации**

Американское общество клинической онкологии опубликовало руководство «Американское общество клинической онкологии: вакцинация против вируса папилломы человека для профилактики рака» в апреле 2016 г. [29], которое включает в себя конкретные рекомендации для содействия вакцинации против ВПЧ, основанные на анализе данных литературы. Было установлено, что рекомендация человека, оказывающего медицинскую помощь, является самым сильным провайдером вакцинации против ВПЧ [30–33]. Медицинские работники, предоставляющие первичную медико-санитарную помощь, и педиатры находятся в выгодном положении для содействия вакцинации против ВПЧ, учитывая их тесные отношения со своими пациентами, детьми, подростками и их родителями. Если родителей о важности вакцинации против ВПЧ информирует надежный специалист, которому они доверяют, первые прививают своих детей чаще. Таким образом, оповещение пациентов врачами и медиками первичной медико-санитарной помощи на всех уровнях о профилактике рака путем вакцинации против ВПЧ и ее безопасности могут обеспечить максимальную отдачу от инвестиций в первичную профилактику РШМ. Кроме того, было показано, что активная пропаганда вакцинации на уровне страны является важной политической стратегией. G.Lee Mortensen и соавт. [34] обнаружили, что в странах с активной политической вакцинации (Соединенное Королевство и Италия) родители, как правило, доверяют национальным программам вакцинации, тогда как в странах с пассивными стратегиями в этой области (Германия и Франция) родители нуждаются в большей аргументации, исходящей от медицинских работников и работников здравоохранения.

В низко развитых странах стоимость остается основным препятствием для вакцинации против ВПЧ. Существует много опубликованных данных по вакцинам против ВПЧ. Был проведен литературный поиск ASCO, посвященный высококачественным систематическим обзорам. Найдено 25 исследований, результаты которых показали: в большинстве случаев (кроме одной работы) вакцинация девочек оказалась экономически эффективной. Вакцинация обычно занимает второе по стоимости место после рутинного скрининга, но для этого требуется высокий охват женского населения. Многие страны не могут внедрить эффективную систему скрининга из-за ограниченных медицинских ресурсов и логистических барьеров.

### **Ограничения очевидности рекомендаций**

В представленном руководстве есть ограничения очевидности некоторых рекомендаций. Существует лимитированное количество публикаций о влиянии вакцинации на исходы инвазивного цервикального рака, верхнем возрастном диапазоне для вакцинации (с 9 лет), оптимальном максимальном интервале между вакцинациями (который начинается с 6 мес), преимуществах двух против трех доз девятивалентной ВПЧ-вакцины, вакцинации мальчиков в странах с ограниченными ресурсами, вакцинации беременных и женщин, получающих или получающих лечение по поводу CIN2+, вакцинации женщин старше 26 лет, а также исследовании эффективности двух доз для пациентов, инфицированных ВИЧ, или иммуносупрессированных. Поэтому группа экспертов предлагает в дальнейшем провести исследования по этим темам.

### **Вторичная профилактика РШМ**

#### **Первичный скрининг**

Рекомендовано тестирование путем определения ДНК ВПЧ [19]. Визуальная оценка с уксусной кислотой может быть использована как базовая.

Рекомендованный возраст и частота обследования следующие:

- оптимальный возрастной интервал: 25–65 лет каждые 5 лет;
- увеличение интервала между обследованиями в возрасте 30–65 лет до 10 лет, если два последовательных теста с 5-летним интервалом негативны;
- минимальный скрининг: 30–49 лет каждые 10 лет;
- базовый скрининг: 30–49 лет 1–3 раза в течение жизни.

#### **Окончание скрининга**

Максимальный и увеличенный: до 65 лет с последовательными негативными результатами в течение последних 15 лет. Эти пациентки могут закончить скрининговую программу.

Ограниченный и базовый: до 49 лет в зависимости от финансирования (специфические рекомендации).

Индивидуально можно продлить скрининг до 70 лет.

#### **Пациентки после 65 лет**

Женщинам 65 лет, имеющим позитивные результаты теста на ВПЧ после 60 лет, скрининг должен быть продолжен через 2, 5 и 10 лет после последнего положительного результата. Если женщины проходили скрининг нерегулярно, после 65 лет они должны быть подвергнуты однократному скринингу. В случае негативных результатов они могут закончить скрининговую программу. В случае позитивных результатов метода полимеразной цепной реакции нужно провести генотипирование на 16/18-й тип вируса (с или без 45-го типа) и/или цитологическое исследование как можно скорее. Если тесты негативные, необходимо повторить ВПЧ-тест через 12 мес. В случае позитивного теста показана кольпоскопия. Если тест негативный через 12 и 24 мес, женщины должны вернуться к рутинному скринингу.

#### **Выбор дальнейшей тактики**

В базовых условиях визуальная оценка (кольпоскопия, проба с уксусной кислотой) может быть использована для выбора лечения после позитивных результатов ДНК ВПЧ-тестирования. Если визуальная оценка с уксусной кислотой использована как первичный скрининг с наличием патологических изменений при осмотре, женщины должны пройти лечение. В других случаях могут быть использованы ВПЧ-генотипирование и/или цитологическое исследование.

#### **После обследования**

Женщины с негативными результатами обследования (генотипирование, цитология, кольпоскопия) должны быть повторно обследованы на ВПЧ через 12 мес. Если результаты обследования (цитология, генотипирование, кольпоскопия) положительные, должна быть назначена терапия. В некоторых случаях пациенткам с патологическими результатами обследования должна быть выполнена кольпоскопия или визуальная оценка, если кольпоскопия недоступна. В максимально расширенном варианте женщинам с позитивными результатами обследования должна быть выполнена кольпоскопия. Если ВПЧ-тестирование недоступно, может быть использована проба с уксусной кислотой. Скрининг может быть выполнен в возрасте 30–39 лет не более 3 раз. Если проба с уксусной кислотой положительная, то показана конизация или абляция в зависимости от поражения с последующим ВПЧ-тестированием через 12 мес.

Использование пробы с уксусной кислотой 1–2 раза в жизни в возрасте 35–45 лет снижает риск РШМ на 8–16% по сравнению с 12–24% при ВПЧ-тестировании [35]. Если результаты обследования положительные (ASCUS или позитивные на 16/18-й тип, с 45 и без), женщины должны

пройти кольпоскопию, во время которой нужно провести биопсию любых ацетобелых зон, даже если эти зоны кажутся врачу незначительными. В случае негативных результатов (например, первичный результат на ВПЧ положительный, а результаты цитологического исследования находятся в пределах нормативных значений), необходимо повторить тест через 12 мес. Если результаты ВПЧ-теста позитивные повторно через 12 мес, необходима кольпоскопия независимо от цитологии. Женщины, получившие негативные результаты теста на ВПЧ через 12 и 24 мес, возвращаются к рутинному скринингу. Пациентки с положительными результатами скрининга (ВПЧ, цитология или проба с уксусной кислотой) в течение последних 5 лет должны продолжить обычный скрининг. Если два теста через 5 лет были негативными, то интервалы можно увеличить до 10 лет.

#### **Лечение женщин с предраковыми заболеваниями**

Если результаты биопсии показывают CIN2+, пациентке должна быть предложена петлевая электроэксцизия. Базовое лечение предусматривает криотерапию или петлевую электроэксцизию (LEEP). Эксцизия является предпочтительнее, поскольку при этом возможно гистологическое исследование. При противопоказаниях к эксцизии проводят абляцию (радиоволновая, аргонплазменная). После эксцизии показано наблюдение в течение 12 мес с помощью ВПЧ-тестирования. Если результаты оказываются положительными, показан ежегодный скрининг, если отрицательными – обычный.

Абсолютные противопоказания к электроэксцизии:

- беременность;
  - острый цервицит;
  - кровотечение или коагулопатии;
  - отказ пациентки;
  - срок менее 3 мес после родов
  - юная пациентка с небольшими размерами шейки матки;
  - рецидив после конизации;
  - подозрение на микроинвазивный рак;
- Абляция возможна, если:
- поражение занимает менее 75% шейки матки;
  - поражение не проникает в цервикальный канал;
  - у пациенток не было патологических изменений при выскабливании цервикального канала;
  - все поражение визуализировано и может быть полностью покрыто зондом для криотерапии;
  - нет подозрений на инвазивный рак.

#### **Особые группы**

ВИЧ-позитивные или пациентки с иммуносупрессией должны подвергаться скринингу в обязательном порядке, как только установлен диагноз иммунодефицита. Кроме того, они должны быть подвергнуты скринингу в два раза чаще в течение жизни по сравнению с общепопуляционным скринингом. Тактика ведения пациенток с ВИЧ при положительных результатах обследования такая же, как и в общей популяции. После родов в случае первичного скрининга обследование проводят через 6 нед, в других случаях – через 6 мес после родов. Скрининг может быть закончен, если пациентка подверглась тотальной гистерэктомии по поводу доброкачественных заболеваний без указаний в анамнезе на цервикальную дисплазию или ВПЧ. Женщинам с субтотальной гистерэктомией и интактной шейкой матки показан стандартный скрининг.

CIN1 не рассматривается как предраковое поражение, большинство CIN спонтанно регрессируют в течение 6 лет [36]. CIN2 рассматривается как сомнительная прекарцинома, многие случаи CIN2 являются CIN1 или ВПЧ-инфекцией [37], поэтому лечение всех случаев CIN является чрезмерным [38].

## Скрининг после вакцинации

РШМ, вызванный 16 и 18-м типами, развивается в более молодом возрасте по сравнению с раками на фоне других типов вирусов [5]. Поэтому скрининг может стартовать на 5 лет позднее обычного возраста.

## Перспективы скрининговых программ

Наиболее перспективными являются: иммуногистохимическое определение p16/Ki-67 [39], определение Е6-онкопротеина [40], метилирование [41, 42].

## Обследование на другие типы ВПЧ низкого онкогенного риска

Возможно однократное обследование женщин в течение жизни приблизительно в возрасте 35–40 лет, поскольку более частое обследование скорее приведет к психологическому ущербу и необоснованным затратам по сравнению с пользой от обследования в связи с низкой вирулентностью вирусов [43–45]. Скрининг не рекомендуется пациенткам до 25 лет, поскольку нет очевидных доказательств, что он до этого возраста снижает риск РШМ, но сама манипуляция создает потенциальный ущерб и приводит к гиперлечению.

## Ограничения рекомендаций

Существуют ограничения в определении оптимального возраста пациентки для начала и выхода из скрининговых программ, в отношении скрининга женщин с иммуносупрессией, сравнений рисков и преимуществ лечения, наблюдения за женщинами с предраковыми заболеваниями.

## Литература/References

- De Sanjosé S, Temin S, Garland S et al. Primary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017; 25: JOP2017021949. DOI: 10.1200/JOP.2017.021949.
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl. 5): F12–23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
- Castellsagué X, Alemany L, Quer M et al. HPV involvement in head and neck cancers: Comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 108:djv403, 2016 HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108 (6): djv403. DOI: 10.1093/jnci/djv403.
- De Sanjosé S, Serrano B, Castellsagué X et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl. 4): D1–83, vi. DOI: 10.1016/S0264-410X(12)01435-1.
- De Sanjosé S, Wheeler CM, Quint WG et al. Age-specific occurrence of HPV16- and HPV18-related cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22 (7): 1313–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0053.
- De Sanjosé S1, Quint WG, Alemany L et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11 (11): 1048–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8. Epub 2010 Oct 15.
- Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13 (1): 100–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70287-X. Epub 2011 Nov 8.
- Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl. 5): F123–38. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89 (43): 465–91.
- Couto E, Sæterdal I, Juvet LK, Klemp M. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014; 14: 867. DOI: 10.1186/1471-2458-14-867.
- Public Health Agency of Canada National Advisory Committee on Immunization: Update on the recommended human papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-human-papillomavirus-vaccine-immunization-schedule.html>
- Vichnin M, Bonanni P, Klein NP et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34 (9): 983–91. DOI: 10.1097/INF.0000000000000793.
- Garland SM, Ault KA, Gall SA et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (6): 1179–88. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ca21.
- Brotherton JM. Safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *BMJ* 2013; 347: f5631. DOI: 10.1136/bmj.f5631.
- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5906. DOI: 10.1136/bmj.f5906.
- Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 91 (3): 21–31.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56 (RR-2): 1–24.
- Chuang LT, Temin S, Berek JS. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2016; 12 (7): 693–6. DOI: 10.1200/JOP.2016.014290. Epub 2016 Jun 21.
- Jeronimo J, Castle PE, Temin S, Shastri SS. Secondary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2017; 13 (2): 129–33. DOI: 10.1200/JOP.2016.017889. Epub 2016 Nov 15.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (4): 829–46. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.
- World Health Organization: WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2013.
- Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5906. DOI: 10.1136/bmj.f5906.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63 (RR-05): 1–30.
- European Medicines Agency: HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human\\_papillomavirus\\_vaccines/human\\_referral\\_prac\\_000053.jsp&mid5 WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Human_papillomavirus_vaccines/human_referral_prac_000053.jsp&mid5 WC0b01ac05805c516f)
- Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). <https://vaers.hhs.gov/index>
- Garland SM, Stanley M, Brotherton J et al. IPV5 policy statement on safety of HPV vaccines. *Papillomavirus Res* 2: 9–10, 2016.
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination-Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Am J Transplant* 2017; 17 (3): 834–7. DOI: 10.1111/ajt.14206.
- Garland SM, Subasinghe AK, Jayasinghe YL et al. HPV vaccination for victims of childhood sexual abuse. *Lancet* 2015; 386 (10007): 1919–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00757-6. Epub 2015 Nov 13.
- Bailey HH, Chuang LT, du Pont NC et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15): 1803–12. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2014. Epub 2016 Apr 11.
- Dorell C, Yankey D, Kennedy A, Stokley S. Factors that influence parental vaccination decisions for adolescents, 13 to 17 years old: National Immunization Survey-Teen, 2010. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52 (2): 162–70. DOI: 10.1177/0009922812468208. Epub 2012 Dec 6.
- Gerend MA, Madkins K, Phillips G, Mustanski B. Predictors of Human Papillomavirus Vaccination Among Young Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis* 2016; 43 (3): 185–91. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000408.
- Gerend MA, Shepherd MA, Lustria ML, Shepherd JE. Predictors of provider recommendation for HPV vaccine among young adult men and women: findings from a cross-sectional survey. *Sex Transm Infect* 2016; 92 (2): 104–7. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052088. Epub 2015 Aug 21.
- Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD et al. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19–26: importance of a physician's recommendation. *Vaccine* 2011; 29 (5): 890–5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.063. Epub 2010 Jan 5.

34. Lee Mortensen G, Adam M, Idtaleb L. Parental attitudes towards male human papillomavirus vaccination: a pan-European cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2015; 15: 624. DOI: 10.1186/s12889-015-1863-6.
35. Campos NG, Tsu V, Jeronimo J et al. When and how often to screen for cervical cancer in three low- and middle-income countries: A cost-effectiveness analysis. *Papillomavirus Res* 2015; 1: 38–58.
36. National Cancer Institute: Cervical Cancer Screening—Health Professional Version (PDQ®). Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2016.
37. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32 (1): 76–115. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31826916c7.
38. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156 (12): 880–91, W312. DOI: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00424.
39. Ikenberg H, Bergeron C, Schmidt D et al. Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (20): 1550–7. DOI: 10.1093/jnci/djt235. Epub 2013 Oct 4.
40. Qiao YL, Jeronimo J, Zhao FH et al. Lower cost strategies for triage of human papillomavirus DNA-positive women. *Int J Cancer* 2014; 134 (12): 2891–901. DOI: 10.1002/ijc.28616. Epub 2013 Dec 3.
41. Mirabello L, Sun C, Ghosh A et al. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (7): 556–65. DOI: 10.1093/jnci/djs135. Epub 2012 Mar 23.
42. Wentzensen N, Sun C, Ghosh A et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 genomes and cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (22): 1738–49. DOI: 10.1093/jnci/djs425. Epub 2012 Oct 23.
43. Wentzensen N, Nason M, Schiffman M et al. No evidence for synergy between human papillomavirus genotypes for the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in a large population-based study. *J Infect Dis* 2014; 209 (6): 855–64. DOI: 10.1093/infdis/jit577. Epub 2013 Oct 31.
44. Joste NE, Ronnett BM, Hunt WC et al. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24 (1): 230–40. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0775. Epub 2014 Nov 2.
45. Kinde I, Bettgowda C, Wang Y et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013; 5 (167): 167ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004952.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ, гл. науч. сотр. ФГБУ РНИИАП. E-mail: s.dubrovina@gmail.com