

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА ОСНОВЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ И ОНКОПРОТЕИНА P53**Н. Н. Захирова, М. Н. Тиллашайхов, Э. З. Османова, О. М. Ахмедов, А. А. Адылходжаев, В. А. Сайдахмедова**

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг рака шейки матки, жидкостная цитология, предраковые поражения шейки матки.**Таянч сўзлар:** бачадон бўйни саратони, бачадон бўйни саратони скрининги, суюклик цитологияси, бачадон бўйни рак олди касалиги.**Key words:** cervical cancer, cervical cancer screening, fluid cytology, cervical intraepithelial neoplasia.

Рак шейки матки по-прежнему представляет собой одну из основных проблем профилактической онкологии как в развитых, так и в развивающихся странах, являясь третьей по значимости причиной смертности от рака среди женщин во всем мире. С момента внедрения программ организованного цитологического скрининга среди населения во многих странах произошло резкое снижение заболеваемости раком шейки матки. Несмотря на этот обнадеживающий результат, общая эффективность цитологического скрининга шейки матки, мазка Папаниколау, все еще далека от оптимального. Программы скрининга с использованием традиционной цитологии успешно снизили риск рака шейки матки, но новые тесты, такие как жидкостная цитология и тестирование на наличие вируса папилломы человека, могут улучшить скрининг и точность полученных данных, а изучение гена p53 играющего ключевую роль в предотвращении развития опухолей могут помочь в лечении злокачественных новообразований. Целью данного сообщения явилось изучение описаний современных малоинвазивных методов определения рисков рака шейки матки и возможность их применение в скрининговых программ.

СУЮҚ ЦИТОЛОГИЯСИ ВА P53 ОНКОПРОТЕИНИ АСОСИДА БАЧАДОН БЎЙНИ САРАТОНИНИНГ ЭРТА ТАШХИСИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**Н. Н. Захирова, М. Н. Тиллашайхов, Э. З. Османова, О. М. Ахмедов, А. А. Адылходжаев, В. А. Сайдахмедова**

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Бачадон бўйни саратони ривожланган ва ривожланаётган мамлакатларда касалликнинг профилактикаси асосий муаммо бўлиб қолмоқда ва бутун дунё бўйлаб аёллар орасида ўлимга олиб келувчи учинчи сабабдир. Аҳоли ўртасида ташкиллаштирилган цитологик скрининг дастурлари жорий этилганидан буён кўплаб мамлакатларда бачадон бўйни саратони билан касалланишнинг кескин камайиши кузатилмоқда. Ушбу далда берувчи натижага қарамай, бачадон бўйни цитологик скрининги, Папаникалоу суртмаси умумий самарадорлиги ҳали ҳам маъбул эмас. Анъанавий цитологиядан фойдаланган ҳолда скрининг дастурлари бачадон бўйни саратони хавфини муваффақиятли камайтирди, аммо суюклик цитология ва инсон папилломавирусини аниқлаш тести каби янги тестлар скринингни аниқлигини яхшилади, шунингдек, ўсмаларнинг олдини олишда асосий ўрин ўйнайдиган p53 генини ўрганиш ёмон сифатли неоплазмаларни даволашда муҳим аҳамиятга эга. Ушбу ҳисоботнинг мақсади бачадон бўйни саратони хавфини аниқлаш учун замонавий минимал инвазив усулларнинг тавсифларини ва уларни скрининг дастурларида қўллаш имкониятларини ўрганиш эди.

IMPROVEMENT OF METHODS FOR EARLY DIAGNOSIS OF CERVICAL CANCER BASED ON LIQUID CYTOLOGY AND ONCOPROTEIN 53**N. N. Zakhirova, M. N. Tillyashaykhov, A. A. Adylkhodjaev, O. M. Akhmedov, E. Z. Osmanova, V. A. Saydakhmedova**

Republican specialized scientific and practical medical center of oncology and radiology, Tashkent, Uzbekistan

Cervical cancer remains a major preventive cancer (oncology) problem in both developed and developing countries, being the third leading cause of cancer mortality among women worldwide. Since the introduction of organized cytological screening programmes among the population, there has been a sharp decrease in the incidence of cervical cancer in many countries. Regardless of this encouraging result, the overall effectiveness of cervical cytologic screening of the cervix, the Papanicolaou smear is still far from optimal. Screening programmes using traditional cytology have successfully reduced the risk of cervical cancer, but new tests such as liquid cytology and human papillomavirus testing could improve screening and accuracy of the data received, and studying the p53 gene, which plays a key role in preventing tumors, could help treat malignancies. The purpose of this report was to study the descriptions of modern minimally invasive methods for determining cervical cancer risks and the possibility of using them in screening programmes.

РШМ занимает третье место по распространенности раком среди женщин во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. было зафиксировано 604 127 новых случаев и 341 831 летальных исходов [1]. Более 87% случаев РШМ и 88% случаев смертей от РШМ приходится на развивающиеся страны. Ежегодно РШМ в Узбекистане диагностируется у 1700–1800 женщин, 42% из них умирают [2]. Коэффициент заболеваемости и коэффициент смертности от рака шейки матки в Узбекистане составляет 5,9 и 5,3, соответственно. Стандартизированные по возрасту (мировые) показатели заболеваемости и смертности от рак шейки матки составляют 11 и 6,7 на 100 000 населения соответственно [3].

Основные причины патогенеза рака шейки матки.

В патогенезе рака шейки матки есть три основных компонента: два из которых связаны с ролью вирусов папилломы человека (ВПЧ). Во-первых, это эффекты вирусных белков Е6 и Е7, а во-вторых, интеграция вирусной ДНК в хромосомные области, связанные с хорошо известными фенотипами опухолей. Третий фактор - это накопление клеточных генетических повреждений, не связанных с ВПЧ, которые влияют на развитие опухоли [4].

Высокая заболеваемость и смертность от рака шейки матки совершенно не связана с тем, что известна окончательная причина РШМ, что болезнь долго развивается после первоначального инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ). В отличие от большинства других видов рака, его можно предотвратить, если выявить и лечить предшествующие поражения. Скрининг подразумеваемый массовое обследование женщин определенного возраста, путем исследования мазка взятого из шейки матки может снизить как заболеваемость, так и смертность от рака шейки матки. Этому в доказательство явилось резкое снижение смертности от рака шейки матки в развитых странах с момента появления и широкого применения скрининга на основе цитологии с тестом мазка Папаниколау (Пап-тест), разработанного Джорджем Папаниколау в 1950-х годах [5].

В Узбекистане на сегодняшний день нет организованной программы скрининга рака шейки матки. Следовательно, большая часть этих случаев рака проявляется на поздних стадиях на момент постановки диагноза, когда излечение невозможно. Скрининг рака шейки матки имеет важное значение, поскольку женщины часто не испытывают специфических симптомов, пока болезнь не прогрессирует. У женщин с неинвазивным локальным процессом, пятилетняя выживаемость составляет почти 100% [6]. Обнаружение CIN или предраковых поражений, таких как карцинома *in situ*, приводит к излечению с использованием современных методов лечения [7]. Очевидно, при отсутствии программы раннего выявления рака шейки матки почти 70% женщин с раком шейки матки в Узбекистане приобретают поэтапно III и IV стадии болезни [8]. Около 20% женщин с раком шейки матки умирают в течение первого года после постановки диагноза, а 5-летняя относительная выживаемость составляет 50% [7].

Доказано что хроническая инфекция типами ВПЧ высокого риска является наиболее частой, но недостаточной причиной рака шейки матки [9]. Хроническое воспаление, вызываемая типами ВПЧ высокого риска, может привести к предшествующим поражениям шейки матки, называемым CIN, которые представляют собой эпителиальные клеточные изменения, при которых соотношение ядра клетки к размеру клетки увеличивается. CIN классифицируется как CIN1 (легкая), CIN2 (умеренная) или CIN3 (тяжелая) в зависимости от доли толщины эпителия, показывающей зрелые, дифференцированные и недифференцированные клетки. CIN обычно возникает в зоне трансформации шейки матки рядом с плоскоколоночатым переходом [10]. Инвазивный рак шейки матки развивается от CIN1 легкой и умеренной до тяжелой, а затем до рака в течение длительного периода времени, обычно от 7 до 20 лет. Большинство легких CIN1 спонтанно регрессируют, но некоторые могут прогрессировать до CIN более высокой степени. Следует лечить умеренный или тяжелый CIN 2,3, поскольку он имеет гораздо более высокую вероятность прогрессирования до инвазивного рака [11]. Если женщины с CIN3 не получают лечения, у около 30% из них разовьется РШМ. [12,13]

Менее чем у 50% женщин, у которых развивается инфекция ВПЧ, сохраняется тот же тип ВПЧ через 12 месяцев [14]. Частота спонтанного развития рака шейки матки составляет примерно 1 на 200–300 женщин с наличием инфекцией ВПЧ [15].

Для выявления патологических изменений шейки матки используется традиционная цитология во всем мире более 50 лет. Этот тест включает в себя сбор клеток, слегка соскобленных с эктоцервикса и эндоцервикса, и приготовление их мазков с последующим исследованием под микроскопом. Этот метод широко используется для выявления рака шейки матки в большинстве развитых стран. Он имеет общую низкую чувствительность в диапазоне от 37,8 до 81,3% при пороге атипичных плоскоклеточных клеток неопределенной значимости (ASCUS) в среднем 64,5%, но очень высокую специфичность, варьирующуюся от 85,7 до 98,5% со средним значением 92,3%. [16]

Тест очень специфичен, но количество ложноотрицательных результатов всегда было предметом озабоченности в программах, основанных на цитологии, в которых предраковые или злокачественные клетки ошибочно считались нормальными. Широкая вариативность результатов тестирования указывает на то, что тест необходимо повторять через частые интервалы для достижения программной эффективности [17].

Жидкостная цитология.

Похожий вид исследования - жидкостная цитология (ЖЦ), при которой клетки собирают аналогично обычному Пап-тесту, но с использованием кисти вместо шпателя. Жидкостная цитология представляет собой первое серьезное изменение в методике подготовки образцов для скрининга РШМ за более чем 50 лет. Вместо того, чтобы намазывать клетки на предметное стекло, их промывают во флаконе с жидкостью и фильтруют, а случайный образец тонким слоем наносят на предметное стекло. Затем эти слайды могут быть проверены квалифицированным персоналом или подвергнуты частично автоматизированной визуализации.

Это тест показывает лучший результат благодаря улучшенному переносу клеток из устройства для сбора, в связи с однородностью популяции клеток в каждом образце. Показатель частоты повторных мазков только от 1 до 2% с ЖЦ, по сравнению с 9%, когда мазки наносили прямо на предметные стекла [18]. В метаанализе сравнения обычного Пап-теста с ЖЦ не было обнаружено различий в относительной чувствительности. Точно так же не было обнаружено различий в относительной специфичности, когда плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой и низкой степени считались пороговыми. Однако более низкая совокупная специфичность была обнаружена для ЖЦ, когда наличие ASCUS было пороговым значением (соотношение 0,91; 95% доверительный интервал 0,84–0,98) [19].

Рандомизированное исследование, проведенное Schiffman [22] и его коллегами, не обнаружило существенной разницы в чувствительности цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 степени или выше при жидкостной цитологии с использованием ThinPrep по сравнению с традиционной цитологией [21]. Однако более положительные результаты были получены при жидкостной цитологии, что привело к более низкой положительной прогностической ценности.

Наблюдательное исследование, проведенное Pankaj [22] и его коллегами, сравнило точность автоматизированной системы визуализации ThinPrep с точностью традиционной цитологии с использованием разделенных пар образцов (образец ThinPrep был получен после обычного в единой коллекции). ThinPrep Imager обнаружил на 1,29 больше случаев гистологического плоскоклеточного поражения высокой степени на 1000 обследованных женщин, чем при стандартной цитологии, где цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 степени была порогом для направления на кольпоскопию.

Роль биомаркеров в раннем выявлении рака шейки матки.

Также на пути раннего выявления рака шейки матки встают исследования биомаркеров, которые используют как в цитологии шейки матки, так и в гистологии. Продемонстрированная способность преодолевать проблемы, связанные как с ложноположительными, так

и с ложноотрицательными результатами приводит к повышению прогностической ценности положительных результатов скрининга шейки матки. Кроме того, были идентифицированы многочисленные белковые биомаркеры для выявления заболеваний шейки матки. Многие из этих белков участвуют в регуляции клеточного цикла, передаче сигналов, репликации ДНК и клеточной пролиферации [23]. Измененная экспрессия этих белков является следствием связывания онкогенов HPV E6 и E7 высокого риска с регуляторными белками хозяина, что приводит к деградации продукта гена супрессора опухоли p53 и инактивации белка ретинобластомы, что приводит к нарушению регуляции клеточный цикл [24].

Присутствие E7 нарушает регуляцию фазы G1-S из-за вмешательства в связывание E2F-Rb. P16INK40 сильно экспрессируется из-за потери репрессии Rb / E2F и сильной активации свободным E2F. Высвобождение E2F приводит к усилению транскрипции генов S-фазы, включая MCM2 и TOP2A [25,26]. Взаимодействие E6 с p53 приводит к убиквитинированию p53 и последующей деградации, что приводит к отмене апоптоза. Маркер пролиферации Ki-67 увеличивается при нарушении регуляции клеточного цикла, вызванном онкогенами E6 и E7 [27,28].

Важная область исследований биомаркеров рака шейки матки сосредоточена на выявлении маркеров поражений шейки матки, которые могут прогрессировать до рака. Важно отметить, что пороги риска и доступные ресурсы могут существенно различаться между группами населения и могут привести к различным рекомендациям по скринингу, основанным на оптимальном соотношении пользы и вреда.

Молекулярные механизмы того, как ВПЧ вызывает рак, широко изучены. Два вирусных онкопротеина, E6 и E7, вмешиваются в ключевые клеточные пути, которые контролируют пролиферацию и апоптоз клеток. В частности, E7 нарушает связывание pRb с E2F и запускает неконтролируемый цикл клеток. E6 вмешивается в p53 и отменяет апоптоз, который обычно возникает в клетках с неконтролируемой пролиферацией клеток. E6 и E7 вызывают значительную хромосомную нестабильность в трансформированных клетках даже на предраковых стадиях [29,30].

Анализ мРНК ВПЧ высокого риска предоставляют косвенную функциональную информацию о транскрипционной активности вируса путем оценки активности E6 и E7. Обнаруживаемые транскрипты ВПЧ коррелируют с онкогенным потенциалом конкретного вируса [31].

Castle et. al [32] идентифицировали корреляцию между обнаружением мРНК E6 и E7 ВПЧ и тяжестью дисплазии шейки матки. Они проанализировали 531 образец жидкой цитологии с использованием прототипа анализа, который в совокупности обнаружил мРНК E6 и E7 для 14 онкогенных генотипов HPV. 94% женщин (46 из 49 пациентов) с CIN3 и все женщины в их группе с раком (5 из 5 пациентов) дали положительный результат на активность мРНК E6 и E7 HPV высокого риска.

Распад белка p53 индуцируется вирусным онкопротеином E6, определяющим этапом цервикального HPV-индуцированного онкогенеза. Интересно, что p53 редко мутирует в ранних опухолях шейки матки, за исключением генетики рака. E6 действует как инактивирующая мутация. Тот факт, что некоторые мутантные белки p53 не восприимчивы к E6-опосредованной деградации, предполагает, что полиморфизм p53 может быть ответственным за вариацию ответа эпителиальных клеток на инфекцию HPV [33].

p53 представляет собой белок-супрессор опухолей и фактор транскрипции, присутствующий в латентном состоянии во всех клетках и активируемый различными стрессами, такими как гипоксия, свободные радикалы, повреждение ДНК и УФ-свет [34]. Некоторые из первых молекулярных объяснений злокачественного потенциала типов ВПЧ высокого риска, 16 и 18, пришли с наблюдениями, что их онкобелки E6 и E7 могут взаимодействовать с ключевыми клеточными супрессорами опухолей, p53 и pRB [35]. p53 - многофункциональный модулятор транскрипции и индуктор апоптоза. В ответ на повреждение ДНК, истощение нуклеотидов или гипоксию он активируется за счет ацетилирования и фосфорили-

рования, функционируя как фактор ядерной транскрипции, чтобы индуцировать гены, участвующие в ингибировании клеточного цикла или апоптоза, или он может вызывать апоптоз более непосредственно, взаимодействуя с белками в цитоплазме в митохондриальных участках. По аналогии, pRB также является ключевым регулятором, взаимодействие которого с членами семейства транскрипционных факторов E2F регулирует как прогрессирующее клеточное деление, так и апоптоз. Мутации как p53, так и pRB распространены при многих типах рака, но очень редко встречаются на ранних стадиях рака шейки матки, что наводит на мысль, что их функциональные отмены онкобелками E6 и E7 из ВПЧ слизистой оболочки высокого риска функционально эквивалентны мутациям в других типах рака в некоторой степени. Белки E7, кодируемые ВПЧ высокого риска, такими как ВПЧ 16 и ВПЧ 18, связывают Rb с гораздо более высоким сродством по сравнению с белками, кодируемыми ВПЧ низкого риска, такими как ВПЧ 6 и ВПЧ 11. E7 разрушает взаимодействие между Rb и E2F, приводящее к высвобождению факторов E2F в их транскрипционно активных формах [36]. Впоследствии было показано, что E7 с высоким, но не с низким риском может вызывать протеасомную деградацию pRB.

Исследование Xiangxuan et al. [37] показало, что продукт гена p53 сверхэкспрессируется в 17,1% (14/82) всех карцином, а также в областях цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени, прилегающих к инвазивной плоскоклеточной карциноме. Инактивация продукта гена p53 дикого типа представляет собой наиболее распространенное генетическое изменение в канцерогенезе человека, и его избыточная экспрессия, обнаруженная с помощью иммуногистохимии, предположительно указывает на ухудшение прогноза при некоторых злокачественных новообразованиях [38]. Утрата функции p53, как полагают, играет важную роль в патогенезе карцином шейки матки, где было показано, что продукт гена p53 может быть инактивирован тремя основными способами: (1) после соматической точечной мутации; (2) после потери гетерозиготности; и (3) после инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), поскольку известно, что вирусный онкопротеин E6 связывается, стабилизирует и, в конечном итоге, разрушает p53 дикого типа [39].

Обилие описанных выше противоречивых данных создает трудности для проверки программ во всем мире, пытаясь принять решения о реализации в своих собственных условиях. Скрининг шейки матки имел разный уровень успеха в разных странах. Показатели неадекватных обычных мазков варьируются от 9,5% в Великобритании до <1% в других странах [40]. Частота выявления аномалий также различается (даже после учета различий в терминологии) и зависит от чувствительности скрининга, заболеваемости в популяции, охвата населения, возраста начала скрининга и интервала между скринингами - все факторы, которые варьируются в зависимости от страны. В Великобритании одна из самых высоких чувствительности к выявлению аномалий в одном стандартном мазке один из самых длительных интервалов скрининга (три или пять лет, в зависимости от возраста) и высокий охват населения (более 80%). В других странах женщины могут сдавать мазок каждые шесть месяцев, а скрининг - каждые 12-24 месяца. Соединенное Королевство проводит тщательную подготовку и обеспечивает контроль качества и является единственной страной, проводящей политику быстрой повторной проверки 100% отрицательных и неадекватных образцов.

Целью программ скрининга на рак шейки матки является предотвращение рака, а не лечение интраэпителиальной неоплазии шейки матки. В настоящее время широко используется порог лечения CIN2 или более тяжелых поражений, несмотря на тот факт, что большой процент поражений CIN2 спонтанно регрессирует [41]. Более того, появляется все больше свидетельств того, что даже CIN3 является гетерогенной группой; только около 30–50% крупных CIN3, по оценкам, прогрессируют в рак в течение длительного периода времени [42]. При оценке вариантов скрининга важно учитывать физический и финансовый ущерб, связанный с ненужными тестами и процедурами. Ложноположительные результаты теста могут вызвать беспокойство, привести к чрезмерному лечению женщин, увеличить риск акушерских осложнений и, таким образом, увеличить последующие затраты на программу

скрининга.

Эти переменные означают, что результаты самого тщательного исследования в одной обстановке могут быть неприменимы напрямую в другой.

Выводы. Идентификация конкретных вовлеченных генов и их корреляция с конкретными свойствами и стадиями опухоли может улучшить понимание и, возможно, лечение рака шейки матки. В большинстве случаев опубликованные литературные данные и доказательства, подтверждающие клиническую пользу жидкостно цитологии по сравнению с обычным тестом Папаниколау. Основная цель скрининга шейки матки - свести к минимуму заболеваемость раком шейки матки, а также заболеваемость и смертность, связанные с диагнозом. Доказано, что скрининг шейки матки снижает заболеваемость раком шейки матки, но только в условиях хорошо организованных и высококачественных программ.

Использованная литература:

1. Alejo M, Alemany L, Clavero O, Quiros B, Vighi S, Seoud M, et al. Contribution of human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10,575 invasive cervical cancer cases. *Papillomavirus Res.* 2018;5:134–142. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.03.005>.
2. Ahmed Alharbi, Waleed Mansi Alshammari, Turki A K Alreshidi . Expressional correlation of Toll-like Receptor 9 (TLR9) with angiogenic factors and anti-apoptotic markers in cervical cancer cells. *AIMS Medical Science*, 2021, 8(1): 11-22. doi: 10.3934/medsci.2021002.
3. Andersen B, Christensen BS, Christensen J, et al. HPV-prevalence in elderly women in Denmark. *Gynecol Oncol* 2019;154:118–23. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.680 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31088688>
4. Austin RM, Onisko A, Zhao C. Enhanced detection of cervical cancer and precancer through use of imaged liquid-based cytology in routine cytology and HPV testing . *Am J Clin Pathol.* 2018;150:385-392.
5. Bansal A, Gupta A, Saxena S. Correlation of p53 immunoreexpression with DNA ploidy and apoptotic index in subsets of prostate cancer: a marker reiterated in progression and recurrence of prostate cancer. *South Asian J Cancer.* 2015;4(2):88–90. doi: 10.4103/2278-330X.155693.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
7. Castle PE, Kinney WK, Cheung LC, et al. Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol Oncol.* 2017; 146 : 546 - 553.
8. Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2018;148:422–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.001>.
9. Cavalcanti MS, Schultheis AM, Ho C, Wang L, DeLair DF, Weigelt B, et al. Mixed mesonephric adenocarcinoma and high-grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: case description of a previously unreported entity with insights into its molecular pathogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36:76–89. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000306>.
10. Costa MP, Heráclio SA, Coelho AVC, Acioly VL, Souza PE, et al. Comparison of conventional papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, 2015 Brazil. *Braz J Med Biol Res* 48: 831–838.
11. Cocuzza CE, Martinelli M, Sina F, Piana A, Sotgiu G, Dell'Anna T, et al. Human papillomavirus DNA detection in plasma and cervical samples of women with a recent history of low grade or precancerous cervical dysplasia. *PloS one.* 2017; 12(11): e0188592. Epub 2017/11/29. pmid:29182627.
12. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-year risk of cervical precancer following p16/Ki-67 dual-stain triage of HPV-positive women. *JAMA Oncol* 2019;5:181–6.doi:10.1001/jamaoncol.2018.4270pmid:30325982.
13. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2018;143:735–45.doi:10.1002/ijc.31261pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29341110>
14. Demarco M, Lorey TS, Fetterman B, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and cancer by cytology and human papillomavirus status: the foundation of risk-based cervical screening guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21:261–267
15. Ekaterina Kldiashvili, Sophio Bojgva. Liquid Based Cytology Cervical Cancer Screening Program—Georgian Experience[J]. *AIMS Medical Science*, 2016, 3(3): 272-277. doi: 10.3934/medsci.2016.3.272

16. Frumovitz M, Burzawa JK, Byers LA, Lyons YA, Ramalingam P, Coleman RC, et al. Sequencing of mutational hotspots in cancer-related genes in small cell neuroendocrine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2016;141(3):588–591. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.001>
17. Garima Sulekha, Pandey L. K. Pandey, A. K. Saxena, and Nidhi Patel The Role of p53 Gene in Cervical Carcinogenesis 2016 Oct; 66(Suppl 1): 383–388. Published online 2015 Sep 4.
18. Латипов Ш. Рак шейки матки ежегодно диагностируется у около 1800 женщин <https://www.gazeta.uz/ru/2021/02/10/cervical-cancer/>
19. Landy R, Pesola F, Castañón A, et al. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer.* 2016;115:1140–1146.
20. Michelow P, Sherrin A, Rossouw L, et al. Performance of the Cellslide® automated liquid-based cytology system amongst HIV-positive women. *Afr J Lab Med.* 2016;5(1):a278. <http://dx.doi.org/10.4102/ajlm.v5i1.278>.
21. Muluken G, Brhanu T, Friederike R, Tamrat A, Andreas MK, Alemayeh W, et al. Uptake of Cervical Cancer Screening in Ethiopia by Self-Sampling HPV DNA Compared to Visual Inspection with Acetic Acid: A Cluster Randomized Trial. *Cancer Prev Res.* 2019;12:609–16. <https://doi.org/10.1158/1940-6207>.
22. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: a historical perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4–5):359–72.
23. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk D, et al. HPV for cervical cancer screening (HPV FOCAL): complete round 1 results of a randomized trial comparing HPV-based primary screening to liquid-based cytology for cervical cancer. *Int J Cancer* 2017;140:440 – 8. doi:10.1002/ijc.30454 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27685757>
24. Pankaj S, Nazneen S, Kumari S, Kumari A, Kumari A, Kumari J (2018). Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: a study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar. *Ind J Canc* 55:80–83
25. Rani SA, Rama K. Comparative Analysis of Visual Inspection with Acetic Acid And Lugol's Iodine And Liqui-prep TM in Cervical Cancer Screening with Cervical Biopsy As Gold Standard. *IOSR-JDMS.* 2016;15(7):54–62.
26. Ranjana H, Sadhna S (2016). Comparison of conventional pap smear versus liquid based cytology in a diagnostic centre of central Madhya Pradesh. *Indian J Pathol Oncol* 3:42–47.
27. Robert Koch Institut. HPV-Prävalenzstudie 2017/18; 2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/HPV-Praevalenzstudie/HPV_node.html. Accessed January 24, 2020. 2019.
28. Ruzigana G, Bazzet-Matabele L, Rulisa S, Martin AN, Ghebrey RG. Cervical cancer screening at a tertiary care center in Rwanda. *Gynecologic Oncol Rep.* 2017;21:13–6.
29. Stiasny A, Freier CP, Kuhn C, Schulze S, Mayr D, Alexiou C, Janko C, Wiest I, Dannecker C, Jeschke U, Kost BP. The involvement of E6, p53, p16, MDM2 and Gal-3 in the clinical outcome of patients with cervical cancer. *Oncol Lett.* 2017;14:4467–76.
30. Sharma J, Ch Toi P, Siaddaraju N, Sundareshan M, Habeebullah S (2016). A comparative analysis of conventional and surepath liquid based cervicovaginal cytology: a study of 140 cases. *J Cytol* 33:80–84.
31. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, et al. Relative performance of HPV and cytology components of cotesting in cervical screening. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110: 501 – 508.
32. Schiffman M, Wentzensen N, Perkins RB, et al. An introduction to the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24:87–89.
33. Stiewe T, Haran TE. How mutations shape p53 interactions with the genome to promote tumorigenesis and drug resistance. *Drug Resist Updat.* 2018;38:27–43.
34. Stiasny A, Freier CP, Kuhn C, Schulze S, Mayr D, Alexiou C, Janko C, Wiest I, Dannecker C, Jeschke U, Kost BP. The involvement of E6, p53, p16, MDM2 and Gal-3 in the clinical outcome of patients with cervical cancer. *Oncol Lett.* 2017;14:4467–76.
35. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k499.
36. Tomao F, Corrado G, Peccatori FA, et al. Fertility-sparing options in young women with cervical cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(1):5. doi:10.1007/s11864-015-0386-9
37. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - March, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/860-uzbekistan-fact-sheets.pdf>
38. Xiangxuan Zhao, Wei Sun, Ying Ren, Zaiming Lu Therapeutic potential of p53 reactivation in cervical cancer *Critical Reviews in Oncology/Hematology* Volume 157, January 2021, 103182