

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПТИКОЭЛЕКТРОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ TRUSCREEN В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Г.Н.Минкина, О.К.Храмова, С.В.Фириченко

*Московский государственный медико-стоматологический университет,
Москва, Россия*

Представлен анализ результатов исследования по применению оптикоэлектронной технологии TruScreen (Polartechnics, Сидней, Австралия). Данная оптикоэлектронная система оценивает способность цервикальной ткани к отражению и рефракции инфракрасного и видимого светового спектра параллельно с измерением ее электрических свойств и выдает немедленное заключение о наличии или отсутствии цервикального интраэпителиального поражения. Технология TruScreen обеспечивает чувствительность, сопоставимую с высококачественным жидкостным цитологическим исследованием, и моментальный дихотомический результат, который не зависит от лабораторной инфраструктуры. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать TruScreen в качестве самостоятельного метода диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии у молодых женщин и в качестве полезного, дополнительного к цитологическому исследованию, теста у пациенток старше 35 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цервикальный скрининг, оптикоэлектронное устройство, жидкостная цитология.

Рак шейки матки является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, которая отвечает всем требованиям популяционного скрининга, сформулированными экспертами ВОЗ. Это заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, имеет надежно распознаваемую преклиническую стадию, длительный период развития от преклинической до клинической фазы, существуют возможности для дальнейшей верификации диагноза и методы эффективного лечения, а так же имеется скрининговый тест - цитологическое исследование цервикальных мазков [11].

Цитологический скрининг с целью профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований данной локализации остается «золотым стандартом» в онкогинекологии [9,11,16]. В странах с четко налаженными цитологическими скрининговыми программами произошло снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки на 50-70% [18]. Тем не менее, за последние 10 лет заболеваемость и смертность от рака шейки матки имеет тенденцию к росту, особенно у женщин молодого возраста [12,13].

Эффективность скрининга зависит не только от охвата популяции риска, но и основных диагностических характеристик скринингового теста – чувствительности и специфичности. Чувствительность теста отражает вероятность его положительного результата в присутствии патологии, а специфичность - вероятность отрицательного результата теста в её отсутствие. Теоретически оптимальным считается сочетание максимальных значений этих характеристик. Однако на практике большему значению диагностической специфичности всегда соответствует меньшее значение диагностической чувствительности, так как эти величины антагонистичны [5,6].

Для оценки достоверности скринингового теста не существует абсолютно четких критериев, поскольку приемлемые значения характеристик теста зависят или от заболевания, по поводу которого проводится скрининг, или от этапа диагностического обследования [1].

Высокочувствительный тест полезен для выявления больных в общей популяции, и такие тесты следует выбрать, если есть риск пропустить опасную, но излечимую болезнь, т.е. на ранних стадиях диагностического поиска. Специфичные тесты предпочтительны для подтверждения диагноза, уже предложенного на основании других данных. Высокоспецифичный тест особенно полезен в такой клинической ситуации, когда опасно получить ложноположительный результат и последующими назначениями нанести вред здоровью пациента [5].

Цитологическое исследование цервикальных мазков (Пап-тест) имеет высокую специфичность для нормы – до 95%, что позволяет отсеивать пациенток с отсутствием болезни из популяции с предполагаемой патологией [6,18]. Наряду с этим, по современным данным мета-анализа, чувствительность цитологического мазка, как скринингового теста, весьма ограничена (51-60%), в связи с чем, наиболее успешные зарубежные программы цервикального скрининга больше полагаются на многократное повторное тестирование [9,14]. Но, несмотря на это, многие женщины из числа больных инвазивным цервикальным раком имеют в анамнезе адекватную историю скрининга с негативными цитологическими заключениями в течение нескольких лет [8,16]. Вместе с тем, когда болезнь диагностируется в стадии инвазивного рака, только у половины женщин имеется шанс прожить 5 лет, в то время как при своевременной диагностике предрака шейки матки и проведении адекватного лечения в 94-98% случаев достигается полный терапевтический эффект [4,15].

Недостаточная чувствительность цитологического метода в выявлении предрака шейки матки объясняется неадекватным отбором проб из эндоцервикса, недостаточным захватом зоны трансформации, плохо приготовленным неинформативным мазком, а так же субъективностью цитолога в интерпретации результата [14]. Очевидно, что на современном этапе цитологическое исследование не отвечает главному требованию цервикального скрининга - унификации метода и сведения к минимуму субъективного человеческого фактора в интерпретации результатов исследования. Тем не менее, поиск новых лабораторных возможностей и разработка современных диагностических технологий направлены не на упразднение цитологического скрининга, а на повышение его достоверности при диагностике предрака шейки матки. Одни из них нацелены на улучшение качества и адекватности цитологических мазков - метод жидкостной цитологии, другие - на повышение чувствительности скрининга путем комбинации цитологического исследования с новыми технологиями, такими как тест на ВПЧ, молекулярные маркеры, оптикоэлектронные технологии [2,3,7,10].

TruScreen является одним из современных оптикоэлектронных диагностических методов детекции интраэпителиальных поражений шейки матки в режиме реального времени. Данная оптикоэлектронная система оценивает способность цервикальной ткани к отражению и рефракции инфракрасного и видимого светового спектра параллельно с измерением ее электрических свойств. Затем TruScreen выделяет наиболее измененные параметры цервикальной ткани, сравнивает их с экспертной базой данных результатов гистологического исследования более 2000 пациентов и выдает заключение о наличии или отсутствии цервикального интраэпителиального поражения.

Оптикоэлектронный сканер TruScreen состоит из ручного зонда, консоли и одноразовых сенсоров. Ручной зонд оснащен электрооптическими биодатчиками для измерения свойств цервикальной ткани и использует для зондирования цервикальной ткани комбинацию излучений с длинами волн 525 нм, 660 нм и 936 нм видимого и инфракрасного диапазонов. Устройство измеряет степень отражения и рефракции света, прошедшего через ткани шейки матки. Диапазон сканирования по глубине составляет от 200 до 300 мкм (рис.1).

Рисунок 1.

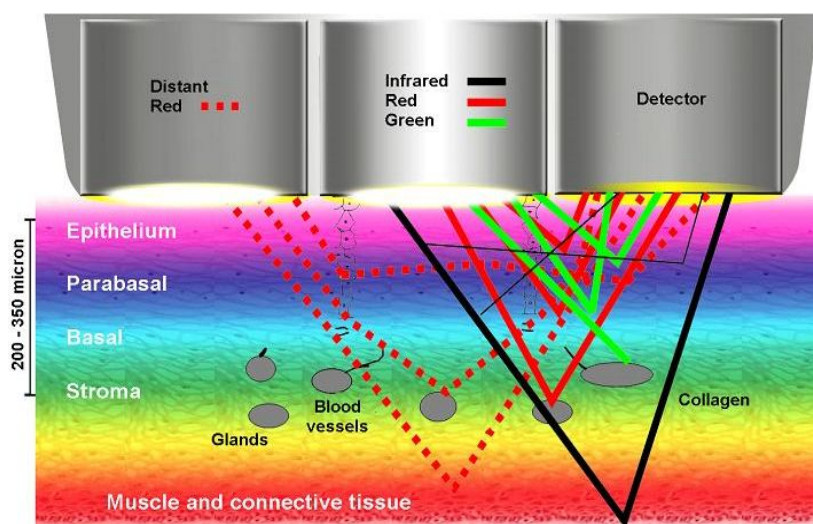


Рис.1 Оптикоэлектронное измерение свойств цервикальной ткани.

Таким образом, исследованию подвергаются не только поверхностные эпителиальные клетки, но и изменения в базальном и стромальном слоях. Дополнительным типом измерения является определение электроемкостных свойств ткани непосредственно с помощью подачи электрического импульса очень малой интенсивности (0,8 вольт каждые 100 микросекунд). Оптические и электрические измерения повторяются с частотой 14 раз в секунду. Полученная информация обрабатывается микрокомпьютером, встроенным в консоль, после чего происходит извлечение параметров наиболее измененного участка цервикальной ткани, которые и являются окончательным результатом теста.

Сканирование проводится с помощью перемещения наконечника ручного зонда по поверхности экзоцервикса в определенной последовательности с частичным захватом нижней части эндоцервикса. Во время исследования индикатор "стоп/продолжайте", расположенный на ручном зонде, сигнализирует оператору о возможности перемещения наконечника по поверхности шейки матки. После сканирования достаточного количества точек оператор получает сигнал о завершении тестирования и, нажав кнопку на ручном зонде, получает обработанный результат исследования на бумажном носителе в одном из вариантов: "Normal" (нормальный сквамозный эпителий, цилиндрический эпителий, физиологическая метаплазия) или "Abnormal" (CIN 1—3, инвазивный рак).

Система TruScreen была создана, чтобы распознавать изменения ткани, которые характеризуются как пренеопластические, включающие нарушение клеточной дифференцировки, аномальные митотические фигуры и/или ядерные изменения. В ее базу данных не включены цитопатические изменения, связанные с ВПЧ, без пренеопластических изменений эпителия. Это дает дополнительную возможность различать латентную инфекцию и изменения эпителия, которые ассоциируются с прогрессирующей инфекцией ВПЧ [19].

Исследования зарубежных авторов показали высокую информативность технологии TruScreen, однако представленные данные малочисленны и в большинстве из них референтным методом был выбран Пап-тест, чувствительность которого весьма ограничена [17,19]. Поэтому нам представляется важным оценить достоверность оптикоэлектронной технологии TruScreen в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений, базируясь на данных гистологического исследования, и сравнить полученные данные с результатами высококачественной цитологии - жидкостного цитологического исследования.

Пациенты и методы

В настоящее исследование включено 120 пациенток специализированного кабинета патологии шейки матки в возрасте от 19 до 56 ($37,5 \pm 7,8$) лет, которым с целью диагностики и лечения выполнена процедура петлевой электрохирургической эксцизии (LEEP). Предварительное комплексное обследование шейки матки включало диагностическое оптикоэлектронное сканирование с помощью прибора TruScreen («Polartech», Сидней, Австралия), жидкостную цитологию (ЖЦ), выполненную на оборудовании для приготовления тонкослойных цитологических препаратов – CYTOSCREEN system (Hospitex Diagnostics, Италия) и кольпоскопическое исследование с помощью кольпоскопа фирмы «Leisegang» (Германия). Результаты цитологического исследования интерпретировались с применением терминологии Бетесда. За порог чувствительности метода приняты атипичные сквамозные клетки, не исключающие высокую степень интраэпителиального поражения - ASC-H.

Оптикоэлектронное сканирование предшествовало всем дальнейшим диагностическим и лечебным манипуляциям на шейке матки. Исследование проводилось путем легких касаний зондом поверхности шейки матки под контролем световой индикации. В зависимости от площади поражения сканировалось от 15 до 32 точек, в среднем - 21 точка. Продолжительность процедуры занимала 1-2 минуты. Результаты выдавались на бумажном носителе в двух вариантах: 1) Abnormal – обнаружены патологические изменения ткани шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия присутствует; 2) Normal – цервикальная интраэпителиальная неоплазия отсутствует.

Цитологические диагнозы и результаты оптикоэлектронного сканирования сводились в статистические таблицы и сопоставлялись с гистологическими диагнозами. Точность диагностического метода определялась путем расчета его основных операционных характеристик: чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов теста. Известно, что прогностические величины во многом зависят от распространенности заболевания в исследуемой популяции и их значения могут быть некорректными, если рассчитываются без ее учета. В популяциях, где болезнь встречается часто, положительная прогностическая величина будет гораздо выше, чем в популяциях, где болезнь редка, обратное верно для прогностических величин отрицательных результатов [5]. В нашем исследовании данные величины определялись по формулам в соответствии с распространенностью заболевания в исследуемой выборке [6].

Оценка операционных характеристик основывается на сравнении результатов теста с результатом некоторого точного способа определения заболевания, так называемым “золотым стандартом” (референтным или эталонным методом). В нашей работе референтный метод - морфологическое исследование ткани шейки матки, полученной в результате расширенной биопсии. Гистологические образцы оценивали вслепую и независимо от результатов изучаемого теста, во избежание ошибок “смещения к предполагаемому диагнозу”. Результаты гистологического исследования трактовались согласно классификации CIN и терминологии Бетесда. Точкой разделения между гистологической нормой и патологией для оценки операционных характеристик теста явились интраэпителиальные поражения легкой степени тяжести, включающие CIN I и койлоцитоз.

При гистологическом исследовании 120 цервикальных образцов в 64 из них верифицировано сквамозное интраэпителиальное поражение (SIL): в 19 (15,8 %) обнаружен ВПЧ-эффект (койлоцитоз или кондилома), в 45 (37,5%) - CIN. У 9 пациенток (7,5%) диагностирована CIN1, у 6 (5,0%) - CIN2 и у 30 (25,0%) - CIN3 (в том числе 17 тяжелых дисплазий и 13 carcinoma in situ). В 56 (46,7%) образцах признаков интраэпителиального поражения не найдено - эти образцы условно отнесены к “норме”. Из них в 42 (35,0%) случаях морфологические данные соответствовали эктопии и/или зоне трансформации шейки матки (эндоцервикоз с эпидермизацией), а в 14 (11,7 %) - реактивным изменениям эпителия (воспаление, гипер- и/или паракератоз). Таким образом, исследуемая выборка пациенток

имела высокий базовый уровень цервикальных интраэпителиальных поражений – 53,3%, в том числе CIN 2,3 - 30%. Для заболеваний с относительно низкой распространенностью в общей популяции, таких как интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести, это “обогащение” позволило провести более точную оценку характеристик теста, так как большее число случаев было доступно для проведения анализа [19].

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе диагностического оптикоэлектронного сканирования с помощью прибора TruScreen результат “abnormal” получен у 80, “normal” - у 40 пациенток. Итоги жидкостного цитологического исследования распределились следующим образом: интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (L-SIL) обнаружены в 24 случаях, интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (H-SIL) – в 23-х, еще у 24 пациенток цитологическая картина интерпретирована как атипичные сквамозные клетки неопределенного значения (ASCUS) и у 8 - атипичные сквамозные клетки, не исключающие высокую степень интраэпителиального поражения (ASC-H). В 41 случае результаты цитологических мазков были отнесены к “норме”.

На основании анализа полученных данных чувствительность TruScreen в обнаружении сквамозных интраэпителиальных поражений (SIL) составила 81,3% (83,3% для H-SIL и 78,6% для L-SIL), специфичность для нормы - 50,0%. Прогностическая ценность положительного результата теста в обнаружении SIL - 64,6%, отрицательного -70,0% (для H-SIL – 37,2% и 84,6% соответственно). Для сравнения - чувствительность жидкостной цитологии в диагностике всех SIL составила 68,8% (для H-SIL - 80,6%, для L-SIL - 53,6%), специфичность для нормы - 78,6%. Прогностическая ценность положительного результата теста в обнаружении SIL - 79,6% , отрицательного – 72,1% (для H-SIL - 72,2% и 89,0% соответственно). Результаты сравнения данных двух методов представлены в таблице 1.

Таким образом, оптикоэлектронная технология продемонстрировала сопоставимую с цитологическим методом чувствительность и прогностичность отрицательного результата в диагностике как цервикальных интраэпителиальных поражений в целом, так и поражений высокой степени тяжести. Вместе с тем, показатели специфичности и прогностической ценности положительного результата жидкостной цитологии (при пороге чувствительности ASC-H) превысили аналогичные характеристики оптикоэлектронной технологии ($p < 0,05$).

Таблица 1. Характеристики TruScreen и жидкостной цитологии в диагностике SIL и H-SIL (порог чувствительности ASC-H)

Показатели	TruScreen		ЖЦ	
	SIL	H-SIL	SIL	H-SIL
Se,% (95%ДИ)	81,3 (71,4-90,6)	83,3 (71,0-95,0)	68,8 (57,7-80,3)	80,6 (69,2-94,8)
Sp,% (95%ДИ)	50,0 (37,0-63,0)	40,0 (29,6-50,4)	78,6 (69,0-91,0)	68,0 (58,1-77,9)
PPV,% (95%ДИ)	64,6 (54,6-70,5)	37,2 (26,4-47,6)	79,6 (69,2-91,8)	72,1 (59,0- 85,0)
NPV,% (95%ДИ)	70,0 (57,8-86,2)	84,6 (74,6-94,6)	72,1 (58,6-81,4)	89,0 (81,4-96,6)

Как известно, диагностические характеристики некоторых тестов, применяемых в цервикальном скрининге, зависят от возраста пациенток. Так, ВПЧ-тест наилучшие результаты демонстрирует у женщин старше 35 лет, тогда как у более молодых пациенток его применение в

качестве самостоятельного метода ограничено [3,20]. В этой связи проанализированы и сопоставлены диагностические характеристики TruScreen у пациенток двух возрастных групп: до и после 35 лет (табл.2).

Таблица 2. Характеристики TruScreen в диагностике SIL у пациенток двух возрастных групп

Возрастная группа	Se,% (95%ДИ)	Sp,% (95%ДИ)	PPV,% (95%ДИ)	NPV, % (95%ДИ)
< 35 лет	90,0 (81,1-98,9)	48,3 (32,6-63,4)	66,0 (54,0-78,0)	81,3 (66,0-96,0)
≥35 лет	63,8 (44,0-80,8)	56,2 (32,0-80,0)	61,8 (40,0-84,0)	58,4 (35,0-81,0)

Из данных таблицы видно, что наибольшую чувствительность в обнаружении цервикальных интраэпителиальных поражений – 90%, превышающую аналогичный показатель ЖЦ ($p < 0,05$), оптикоэлектронная технология показала у пациенток моложе 35 лет. В группе пациенток старше 35 лет чувствительность метода статистически значимо снижается, что, вероятно, объясняется повышением частоты поражений, локализующихся в цервикальном канале. Показатели специфичности и прогностической ценности положительного и отрицательного результатов теста в возрастных подгруппах не имели статистически значимых различий.

Далее, с целью максимального повышения эффективности диагностики цервикальных интраэпителиальных поражений, подведены итоги одновременного использования TruScreen и жидкостной цитологии - комбинированного тестирования (КТ). Диагностические возможности КТ проанализированы путем сопоставления итогов жидкостной цитологии и оптикоэлектронного сканирования с гистологическим исследованием (табл. 3). Результат КТ тогда считался положительным, когда результат хотя бы одного из исследований, TruScreen и/или ЖЦ, был положительным.

Таблица 3. Характеристики комбинированного теста (TruScreen+ЖЦ) в диагностике SIL и H-SIL

Показатели	SIL	H-SIL
Se,% (95%ДИ)	94,3 (88,1-99,9)	97,0 (94,5-99,5)
Sp,% (95%ДИ)	45,2 (31,6-58,4)	31,0 (21,2-40,8)
PPV,% (95%ДИ)	65,9 (56,2-75,6)	37,6 (27,8-47,4)
NPV,% (95%ДИ)	95,2 (83,5-97,5)	96,3 (93,5-99,5)

При сравнении операционных характеристик КТ в двух возрастных группах статистически значимых различий между показателями не выявлено (табл. 4).

Таблица 4. Характеристики комбинированного теста (TruScreen+ЖЦ) в диагностике SIL у пациенток двух возрастных групп

Возрастная группа	Se,% (95%ДИ)	Sp,% (95%ДИ)	PPV,% (95%ДИ)	NPV,% (95%ДИ)
<35 лет	98,2 (93,4-100,0)	40,3 (25,0-55,0)	65,0 (53,3-76,7)	94,7 (82,9-99,9)
≥ 35 лет	90,1 (82,5-97,5)	50,0 (26,0-74,0)	67,2 (50,0-84,0)	81,6 (56,9-99,9)

Таблица 5. Сравнение характеристик жидкостной цитологии и комбинированного тестирования в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений различной степени тяжести

Показатели	ЖЦ			КТ		
	SIL	L-SIL	H-SIL	SIL	L-SIL	H-SIL
Se,% (95%ДИ)	68,8 (57,7-80,3)	53,2 (43,6-62,4)	80,6 (69,2-94,5)	94,3 (88,1-99,9)	89,2 (83,2-94,8)	97,0 (94,5-99,5)
Sp,% (95%ДИ)	78,6 (69,0-91,0)	48,3 (37,8-58,2)	68,0 (58,1-77,9)	45,2 (31,6-58,4)	25,1 (16,2-33,8)	31,0 (21,2-40,8)
PPV,% (95%ДИ)	79,6 (69,2-91,8)	23,3 (12,8-33,8)	72,1 (59,0-85,0)	65,9 (56,2-75,6)	26,2 (17,3-35,1)	37,6 (27,8-47,4)
NPV,% (95%ДИ)	72,1 (58,6-81,4)	77,4 (66,6-88,2)	89,0 (81,4-96,6)	95,2 (83,5-97,5)	88,4 (76,2-99,9)	96,3 (89,0-98,5)

Данные таблицы 5, в которой приведены результаты сравнения операционных характеристик ЖЦ и КТ, позволяют сделать вывод, что показатели чувствительности и прогностичности отрицательного результата комбинированного теста статистически значимо превышают аналогичные характеристики жидкостной цитологии. Однако повышение чувствительности КТ сопровождается существенным снижением его специфичности ($p < 0,05$). Следовательно, при использовании комбинированного теста риск пропустить тяжелое интраэпителиальное поражение минимален. Вместе с тем, большее число женщин будет нуждаться в кольпоскопическом исследовании.

Заключение

Результаты проведенного исследования с использованием оптикоэлектронной технологии TruScreen продемонстрировали высокую чувствительность и прогностичность отрицательного результата теста в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений, в том числе высокой степени тяжести. Эти характеристики наиболее важны для обнаружения заболевания опасного, но легко излечивающегося на ранней стадии, каким и является предрак шейки матки. Наилучшие результаты, превышающие показатели жидкостной цитологии, получены у женщин моложе 35 лет, что позволяет использовать у них TruScreen в качестве самостоятельного первичного скринингового теста. У женщин старше 35 лет оптикоэлектронная технология может быть полезным дополнительным тестом к цитологическому исследованию.

TruScreen и цитологическое исследование базируются на различных диагностических подходах: автоматизированное устройство использует *in vivo* стимуляцию и измерение ответа ткани, тогда как цитология – анализ патологических клеточных изменений *in vitro*. Поэтому, когда оптикоэлектронная технология применяется вместе с цитологическим исследованием, могут быть обнаружены почти все случаи цервикальной интраэпителиальной неоплазии, так как TruScreen обеспечивает вторичную возможность обнаружить поражение, пропущенное цитологией. И, напротив, двойной отрицательный результат комбинированного тестирования обеспечивает высокую степень гарантии отсутствия цервикального интраэпителиального поражения высокой степени тяжести и рака шейки матки.

Таким образом, оптикоэлектронная технология TruScreen может рассматриваться как метод цервикального скрининга, обеспечивающий чувствительность, сопоставимую с высококачественным цитологическим исследованием, и моментальный дихотомический результат, не зависящий от лабораторной инфраструктуры, что уменьшает риск потерять контакт с пациенткой и помогает врачу своевременно выбрать тактику дальнейшего обследования и лечения. Применение TruScreen дополнительно к цитологическому исследованию позволяет существенно повысить чувствительность цервикального скрининга.

Список литературы.

1. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер.с англ./ под ред.И.Н.Денисова, К.И. Сайткулова. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009,с.152.
2. Козаченко А.В. Микрокарцинома шейки матки: клиника, диагностика, лечение// автореферат дисс...д.м.н. Москва, 2006.
3. Комарова Е.В. Клиническое значение тестирования на вирус папилломы человека в скрининге цервикальной интраэпителиальной неоплазии // автореферат дисс...к.м.н. Москва, 2010.
4. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001, с.66-69.
5. Петри А., Сэбин К. // Наглядная медицинская статистика: Пер. с англ./Под ред. В.П.Леонова. М. ГЭОТАР-Медиа,2009, с.105-111.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: «Медиасфера», 2006, с.247.
7. Чепурная Ю.Ю. Роль жидкостной цитологии в диагностике заболеваний шейки матки // автореферат дисс...к.м.н. Москва, 2004.
8. Baldauf J.J., Dreyfus M., Ritter J. et al. Screening histories of incidence cases of cervical cancer and high grade SIL. A comparison // *Acta Cytol* 1997;41(5):1431-1438.
9. Ball C., Madden J.E. Update cervical cancer screening // *Postgraduate Medicine* 2003;113 (2):59-70.
10. [Bedkowska GE](#), [Ławicki S](#), [Szmitkowski M](#). Molecular markers of carcinogenesis in the diagnostics of cervical cancer. // [Postepy Hig Med Dosw \(Online\)](#) 2009; 63:99-105.
11. [Behtash N](#), [Mehradd N](#). Cervical cancer: screening and prevention.// [Asian Pac J Cancer Prev](#) 2006;7(4):683-6.
12. [Bosch FX](#), [de Sanjosé S](#). The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. // [Dis Markers](#) 2007; 23(4):213-27.
13. [Giorgi Rossi P](#), [Ricciardi A](#), [Cohet C](#) et al., Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy. // [BMC Public Health](#) 2009; 25(9):71.
14. Martin-Hirsch P.L., Koliopoulos G., Paraskevidis E. Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? // *Eur. J. Gynaecol. Oncol* 2002;23(4):363-365.
15. Martin-Hirsch PP, Paraskevidis E, Bryant A et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. // *Cochrane Database System Review* 2010;16(6):CD001318.
16. [Monsonego J](#). Prevention of cervical cancer: screening, progress and perspectives.// [Presse Med](#) 2007;6(1 Pt 2):92-11.1
17. Pruski D., Kedzia W., Przybylski M. et al. Assesment of real optoelectronic method in the detection of cervical intraepithelial neoplasia.// *Ginekol. Pol.* 2008;(5):342-346.
18. [Safaeian M](#), [Solomon D](#), [Castle PE](#) Cervical cancer prevention-cervical screening: science in evolution.// [Obstet Gynecol Clin North Am.](#) 2007;34 (4):739-60.
19. Singer A., Coppleson M., Canfell K., et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation.// *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):804-11.
20. Woodman C.B., Collin S., Winter H., et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal study // *Lancet* 2001;357(9271): 1831-6.