

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Часть вторая. ВПЧ-скрининг

В предыдущем номере были описаны особенности применения цитологического скрининга рака шейки матки с учетом рекомендаций Европейского руководства по обеспечению качества скрининга рака шейки матки. В руководстве 2008 года впервые также были рассмотрены возможные варианты применения ВПЧ-тестирования в рамках гинекологического скрининга. В 2015 году вышли дополнения к данному руководству с рекомендациями относительно ВПЧ-тестирования и анти-ВПЧ-вакцинации, которые регламентируют новые подходы в организации скрининга рака шейки матки. Потребность в издании дополнения к Руководству возникла из-за накопления большого массива данных относительно новых методов ВПЧ-скрининга, основанного на первичном ВПЧ-тестировании

Дмитрий Шапочка

За этот период в ряде клинических исследований были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что организованный скрининг на основе ВПЧ-тестирования дает лучший эффект, чем цитологический, включая повышение выявляемости CIN2 и CIN3, а также снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки в долгосрочной перспективе.

Рассмотрим по порядку основные результаты данных исследований.

Наибольшее количество исследований за конечную цель ставили чувствительность выявления CIN2+ и CIN3+ с применением ВПЧ-тестирования, ко-тестирования (ВПЧ-тест + ПАП-тест) и ПАП-теста (табл. 1–2).

Все результаты данных исследований свидетельствуют в пользу ВПЧ-тестирования (табл. 1–2).

Помимо того, что ВПЧ-тестирование является более чувствительным по отношению к CIN2 и CIN3, оно более эффективно в отношении главной задачи скрининга – снижении заболеваемости и смертности от рака шейки матки. В дополнениях к руководству представлены данные мета-анализа исследований, подтверждающие это (рис. 1).

В сравнении с цитологией, первичный ВПЧ-скрининг значительно снижает частоту CIN3 и рака шейки матки (Arbyn et al. 2012: 88-99; Kitchener HC et al.,

2009b: 672–682; Kitchener HC et al., 2011: 864–871; Naucler P. et al. 2009: 88–99; Rijkaart DC et al., 2012: 78–88; Ronco G. et al., 2010: 249–257), что означает что данное тестирование позволяет раньше выявить предраковые состояния, чем ПАП-тест.

Анализ 4-х других Европейских рандомизированных клинических испытаний, в котором исследовалась заболеваемость раком шейки матки спустя 2 и более раунда после инициации скрининга, также показывает значительное снижение частоты рака в группе с ВПЧ-скринингом по сравнению с цитологическим (рис. 2–3) (Ronco G. et al. 2014: 524–532). Таким образом, ВПЧ-скрининг более надежно защищает население от возникновения рака шейки матки (рис. 2, табл. 3).

Данные относительно снижения смертности представлены в крупном

рандомизированном исследовании (Sankaranarayanan R. et al. 2009: 1385–1394), в котором исследовалась заболеваемость и смертность от рака шейки матки в группе с визуальным осмотром с применением уксусной кислоты, а также группах с цитологическим и ВПЧ-скринингом в сравнении с контрольной группой без скрининга (консультация).

Достоверное снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки было достигнуто только в группе с применением ВПЧ-скрининга, в то время как двух других исследуемых группах достоверного снижения показателей не наблюдалось (Рис. 3).

Все эти данные, представленные в руководстве, доказывают более высокую эффективность ВПЧ-скрининга по сравнению с цитологическим. Рост эффективности ВПЧ-скрининга во многом связан с выявлением ВПЧ в группе с нормальным результатом ПАП-теста.

Что может означать ВПЧ+/ПАП-результат? В большинстве случаев это транзиторная инфекция, которая сама по себе регрессирует, не приводя ни к каким изменениям.

Это подтверждают данные исследований по частоте спонтанной элиминации ВПЧ-инфекции, одно из которых приводится. Так, примерно в 80% случаев наблюдается регрессия ВПЧ-инфекции в течении первых 30 месяцев (рис. 4).

Однако у части женщин она приводит к возникновению и постепенной прогрессии дисплазии. Как раз за счет этой группы в основном и повышается эффективность ВПЧ-скрининга. Определенный процент ВПЧ+/ПАП-результатов, который также является преимуществом ВПЧ-скрининга, связан с ложноотрицательными результатами ПАП-теста. Уровень таких результатов сильно колеблется в зависимости

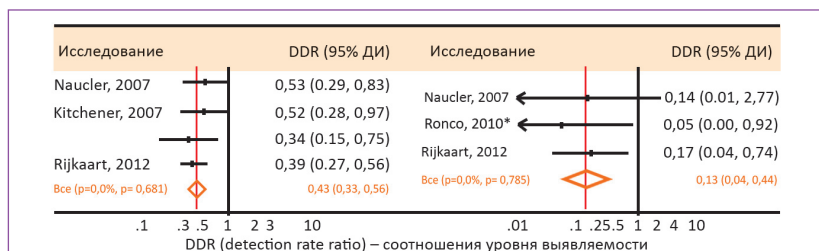


Рис. 1. Мета-анализ результатов 4-х РКИ по сравнению эффективности ВПЧ- и цитологического скрининга.

Относительная частота CIN3+ (слева) и инвазивного рака шейки матки (справа), которая наблюдалась во втором раунде скрининга среди ВПЧ-отрицательных женщин по сравнению с ПАП-отрицательными (Arbyn M., et al. 2012: 88-99).

Табл. 1. Результаты мета-анализа эффективности ВПЧ-тестирования с использованием метода Hybrid Capture 1 (HC2) при первичном скрининге рака шейки матки. Адаптировано с дополнений к руководству (2015)

Тест	Порог теста	Конечная цель	№ исслед.	Чувствительность теста			Специфичность теста		
				Обобщенная оценка (95% ДИ)	Достоверность, р	Разброс, %	Обобщенная оценка (95% ДИ)	Достоверность, р	Разброс, %
HC2	1 пг/мл	CIN2+	16	89,5 (85,1–93,1)	0,00	50-100	87,5 (85,0–89,9)	0,00	61–95
		CIN2+	6*	97,9 (95,9–99,9)	0,22	84-100	91,3 (89,5–93,1)	0,00	85–95
		CIN3+	8/7	89,0 (82,5–95,5)	0,00	62-98	90,8 (88,4–93,2)	0,00	84–95
HC2 + ПАП	1 пг/мл или ASCUS+	CIN2+	6**	99,2 (97,4–100)	0,95	98-100	87,3 (87,3–90,4)	0,00	69–94

* Только исследования в Европе и Северной Америке. ** После исключения исследований в Индии и Зимбабве

Табл. 2. Относительная эффективность выявления CIN2+ или CIN3+ с применением ВПЧ-, цитологического, или комбинированного скрининга в сравнении с другим тестом. Адаптировано с дополнений к руководству (2015)

Сравнение	Конечная цель	Относительная чувствительность		Разброс	Относительная специфичность		Разброс	№ исследований
		1,23	(1,13–1,33)		0,94	(0,92–0,96)		
HC2 vs. Цитология (ASCUS или LSIL)	CIN2+	1,23	(1,13–1,33)	0,87–2,25	0,94	(0,92–0,96)	0,67–1,10	18/16*
HC2 vs. Цитология (ASCUS+)	CIN3+	1,28	(1,12–1,47)	0,97–2,12	1,00	(0,99–1,01)	0,96–1,10	7
Цитология (ASC+) или HC2 vs. Цитология (ASCUS+)	CIN2+	1,45	(1,31–1,60)	1,06–2,30	0,93	0,92–0,94	0,89–0,96	9
	CIN3+	1,39	(1,11–1,73)	1,02–2,18	0,93	(0,92–0,94)	0,89–0,95	6
Цитология (ASCUS+) или HC2 vs HC2+	CIN2+	1,07	(1,06–1,08)	1,02–1,37	0,95	(0,94–0,96)	0,81–0,99	9
	CIN3+	1,04	(1,03–1,04)	1,02–1,17	0,93	(0,91–0,95)	0,81–0,99	6

* Мета-анализ относительной чувствительности включает 2 результата 2-х рандомизированных клинических испытаний, мета-анализ относительной специфичности не включает эти данные.

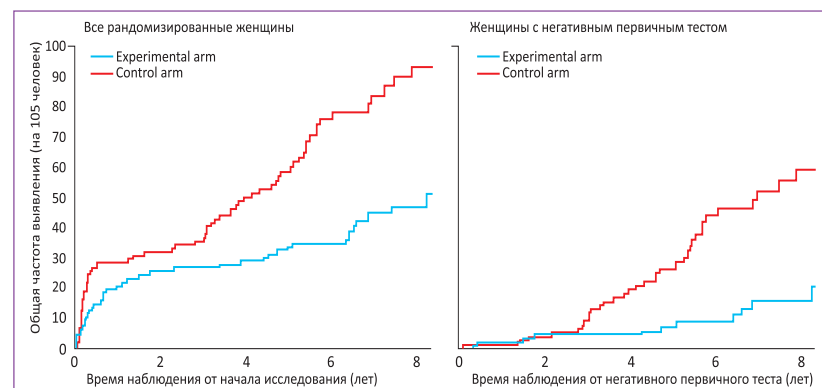


Рис. 2. Общая частота выявления рака шейки матки в группе с ВПЧ-скринингом (experimental arm) и с цитологическим скринингом (control arm).

Все рандомизированные женщины (слева) и женщины с негативным результатом теста при инициации скрининга (справа)

от типа ПАП-теста (классический, или на жидкостной основе), организованности скрининга и опыта скринеров и цитопатологов.

Группа пациентов с ВПЧ+/ПАП-результатом является также наиболее дискуссионной относительно тактики их наблюдения.

При таких результатах возможно применение «активной» и «пассивной» тактики наблюдения.

При применении активной тактики пациент сразу направляется на кольпоскопию, а при пассивной проходит повторное тестирование через 6–12 месяцев. В руководстве представлены

результаты исследований, в которых показано, что применение пассивной тактики не снижает чувствительности выявления предраковых состояний, в то время как значительно повышает специфичность скрининга, что проявляется снижением количества кольпоскопий, необходимых для выявления дисплазии.

Частота ВПЧ+/ПАП- сильно зависит от возраста и постепенно снижается у более старших женщин (De Vuyst H. et al. 2009: 2569). С увеличением возраста наблюдается постепенное снижение чувствительности и рост специфичности ВПЧ-тестирования. Анализ результатов исследований в Европе и Северной Америке (Cuzick. et al., 2006a: 1095-1101) продемонстрировал чувствительность ВПЧ-теста и цитологии соответственно 97% и 49% для женщин моложе 35 лет, и соответственно 98% и 79% у женщин старше 50 лет. Специфичность по отношению к дисплазии <CIN2 ВПЧ-теста и цитологии была соответственно 86% и 95% для женщин моложе 35 лет и соответственно 94% и 98% для женщин старше 50 лет.

Таким образом, в раннем возрасте наблюдается значительная потеря специфичности ВПЧ-тестирования, что

Табл. 3. Относительная частота выявления рака шейки матки в группе с ВПЧ-скринингом по сравнению с группой с цитологическим скринингом

	Все рандомизированные женщины			Женщины с негативным первичным тестом
	Все	<2–5 лет от начала исследования	≥2–5 лет от начала исследования	
NTCC	0,37 (0,17–0,80)	0,72 (0,29–1,80)	0,08 (0,01–0,58)	0,07 (0,01–0,56)
POBASCAM	0,72 (0,40–1,27)	1,34 (0,57–3,18)	0,42 (0,18–0,96)	0,36 (0,14–0,91)
Swedenscreen	0,71 (0,23–2,25)	0,17 (0,01–1,55)	3,33 (0,18–60,8)	2,06 (0,10–41,19)
ARTISTIC	0,83 (0,26–2,66)	0,42 (0,11–1,55)	3,33 (0,18–60,98)	2,06 (1,10–41,49)
Средний уровень	0,60 (0,40–0,89)	0,79 (0,46–1,36)	0,45 (0,25–0,81)	0,30 (0,15–0,60)
P (p для гетерогенности между исследованиями)	0,0% (0–52)	12,3 (0–33)	56,8 (0–0,74)	21,4 (0–23)

привело к необходимости определения оптимального возраста для начала скрининга, основанного на ВПЧ. В дополнениях к рекомендациям на основании анализа доступных результатов клинических исследований рекомендуется начинать в возрасте не раньше 30, а предпочтительно с 35 лет.

Помимо того, что чувствительность ВПЧ-скрининга повышается за счет ВПЧ+/ПАП- результатов, на это влияет также повышение чувствительности ПАП-теста при осведомленности цитологом о результатах ВПЧ-теста. Это было доказано в ходе одного из клинических испытаний по сравнению чувствительности ПАП-теста при информированности и неинформированности цитолога о статусе ВПЧ-теста.

Следует также помнить о том, что для далеко не каждого ВПЧ-теста доказана его эффективность. Так, среди более 200 коммерчески доступных теста лишь несколько полностью валидированы для применения в скрининге РШМ. Первым одобренным FDA ВПЧ-тестом в 2003 году стал Digene-тест. Принцип метода состоит в гибридизации ДНК ВПЧ с РНК-пробой, последующим захватом ДНК-РНК гибридов (*Hybrid capture*) и детекцией сигнала люминометром.

Применение РНК-пробы комплиментарной полной последовательности ДНК ВПЧ предотвращает ложноотрицательные результаты из-за потери части вирусного генома (например, при интеграции в ДНК клетки) или мутаций в участках, к которым подобраны праймеры для ПЦР. Метод Digene-тест применяет принцип амплификации сигнала, что позволяет более точно определить вирусную нагрузку чем метод ПЦР, в котором применяется принцип амплификации мишени.

На сегодняшний день доступны результаты большого количества исследований, в которых сравнивалась эффективность различных методов ВПЧ-тестирования, и которые продемон-



Рис. 3. Уровень заболеваемости и смертности в контрольной группе и группах с осмотром с применением уксусной кислоты, цитологическим скринингом и ВПЧ-скринингом

рировали преимущество Digene-теста по сравнению с ПЦР-методами. Так в одном из мета-анализов 26 таких исследований Digene-тест продемонстрировал среднюю чувствительность к CIN2+ 94%, а ПЦР-методы – 82%.

В дополнениях к Европейскому руководству по скринингу (2015) Digene-тест также рекомендуется как предпочтительный метод ВПЧ-тестирования, потому что он является наиболее стандартизированным, и его эффективность доказана в наибольшем количестве исследований. Более того, в руководстве указано, что все новые ВПЧ-тесты, которые исследуются на предмет их пригодности для применения в скрининге рака шейки матки, должны валидироваться по отношению к Digene-тесту.

Сформулированы следующие требования для ВПЧ-теста, который планируется внедрять в клиническую практику для скрининга рака шейки матки:

1. Чувствительность кандидата в выявлении CIN2+ должна быть минимум 90% чувствительности HC2. Для валидации необходимо репрезентативное число образцов, взятых из популяционной скрининговой когорты. Для достижения корреляции в 99% необходимо минимум 100 образцов.

2. Специфичность кандидата в выявлении CIN2+ должна быть минимум 98% чувствительности HC2. Для валидации необходимо репрезентативное число образцов, взятых из популяционной скрининговой когорты. Для достижения корреляции в 99% необходимо 2500 образцов.

3. Кандидат должен демонстрировать интра- и интер-лабораторную воспроизводимость результатов. Для этого тестируется минимум 500 образцов, 30% из которых по результатам валидированного теста референсной лабораторией положительные. Процент соответствия должен быть минимум 87%. Такой же уровень интра-лабораторной воспроизводимости должен быть при тестировании тех же образцов спустя несколько недель.

Применение в скрининге методов ВПЧ-тестирования (включая ПЦР), чувствительность, специфичность, интра- и интер-лабораторная воспроизводимость которых не изучалась по отношению к валидированному тесту, недопустимо, потому что оно влечет за собой высокую частоту ложноположительных и ложноотрицательных ответов, а это в свою очередь, приводит к неправильной тактике ведения пациентов.

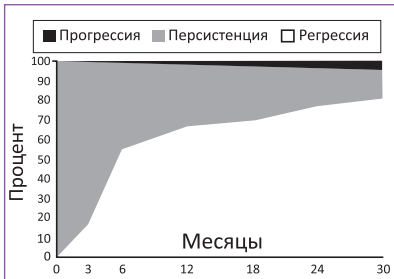


Рис. 4. Уровень заболеваемости и смертности в контрольной группе и группах с осмотром с применением уксусной кислоты, цитологическим скринингом и ВПЧ-скринингом

Завершая анализ современных данных относительно эффективности, можно привести основные рекомендации Дополнений к Европейскому руководству по организации гинекологического скрининга (2015).

Уровень доказательств и значимость для каждой из рекомендаций указаны с использованием слегка измененной шкалы, принятой в Европейских рекомендациях по обеспечению качества скрининга колоректального рака (Segnan N. et al., 2010; Minozzi S. et al., 2012: SE9–SE14).

Градации рекомендаций и подтверждающих доказательств

По уровню доказанности:

1. Несколько масштабных рандомизированных клинических испытаний, или систематизированные обзоры клинических испытаний, принимающие во внимание гетерогенность данных;
2. Одно масштабное клиническое испытание, или несколько клинических испытаний с небольшим набором образцов;
3. Проспективное исследование выборок, или систематизированные обзоры таких исследований; для вопросов, связанных с диагностической точностью, профильное исследование с подтвержденным референсным стандартом;
4. Ретроспективное исследование случай-контроль, или систематизированный обзор таких исследований, анализ тенденции;
5. Исследование серии случаев; перед/после исследования без контрольной группы, перекрестный анализ;
6. Мнение эксперта.

По силе соответствующей рекомендации:

- A. Применение настоятельно рекомендуется для всех пациентов или конкретных лиц;

- B. Применение рекомендуется.
- V. Применение следует рассматривать, но с неопределенностью относительно его влияния.
- G. Применение не рекомендуется.
- D. Применение настоятельно не рекомендуется.

Согласно данной шкале, сформулированы следующие рекомендации относительно применения ВПЧ-тестирования в скрининговых программах:

Пригодность первичного ВПЧ-тестирования для программ по скринингу РШМ

- 1.1 Первичное ВПЧ-тестирование может применяться в организованных, охватывающих всю популяцию программах по скринингу РШМ. (1-A) Первичное ВПЧ-тестирование вне такой скрининговой программы не рекомендуется. (6-D)

Избегание котестирования (первичный ВПЧ- и ПАП-тест) в любом возрасте

- 1.2 Только 1 первичный тест (ПАП или ВПЧ) должен применяться в скрининговой программе для любого возраста. (2-A)

Возраст инициации первичного ВПЧ-тестирования в скрининговых программах

- 1.3 Рутинное первичное ВПЧ-тестирование можно начинать в 35 лет или старше. (1-A)
- 1.4 Не начинать рутинное первичное ВПЧ тестирование до 30 лет. (1-D)
- 1.5 Имеющейся доказательной базы недостаточно, чтобы рекомендовать или не рекомендовать первичный ВПЧ-скрининг в возрасте 30–34 года.

Возраст, в котором прекращать ВПЧ-тестирование в скрининговых программах

- 1.6 За отсутствием достаточной доказательной, первичный ВПЧ скрининг может быть остановлен на верхней границе, рекомендуемой для остановки первичного ПАП-скрининга (60–65 лет), при негативном последнем тесте. (6-B)

Интервал скрининга при отрицательном результате первичного ВПЧ-тестирования

- 1.8 Интервал скрининга для женщин с отрицательным ВПЧ-тестом должен быть минимум 5 лет (1-A), и может быть увеличен до 10 лет в зависимости от возраста и истории скрининга (3-B)

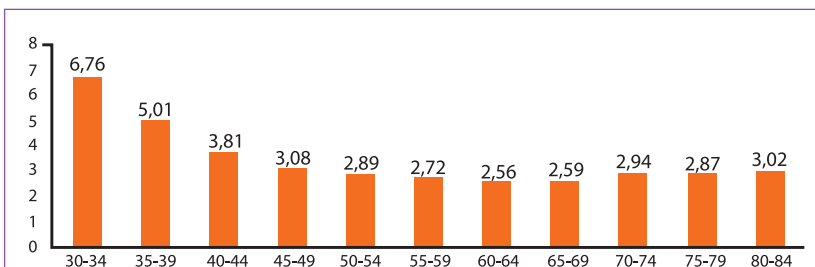


Рис. 5. Частота ВПЧ+/ПАП- результатов в зависимости от возраста (Castle et al., 2009: 18–25).

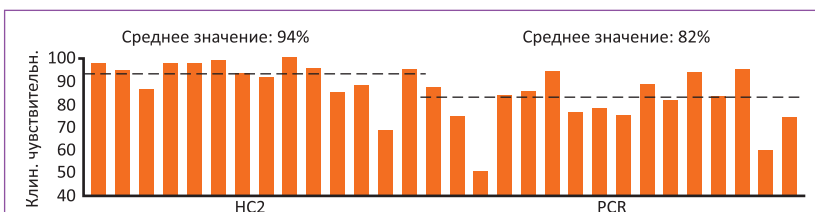


Рис. 6. Результаты исследований по сравнению клинической чувствительности тестирования digene HC2 ДНК ВПЧ и ПЦР.

На диаграмме представлена чувствительность выявления предракового состояния (CIN2+) с применением digene-теста и ПЦР для каждого из исследований

Тактика при положительном результате первичного ВПЧ-теста

Цитологическое исследование

- 1.14 Женщины с полож. первичным ВПЧ-тестом должны незамедлительно пройти ПАП-тест. (1-А)
- 1.15 Направление на кольпоскопию всех ВПЧ-положительных женщин не рекомендуется. (1-Г)
- 1.16 В зависимости от результата ПАП-теста, ВПЧ-положительные женщины должны быть направлены на повторное тестирование, или на кольпоскопию. (1-А)

Тактика при выявление тяжелых цитологических изменений

- 1.18 Женщины с результатом ПАП-теста ASC-H, HSIL, AIS и более тяжелыми состояниями должны быть направлены на кольпоскопию. (3-А)

Тактика при выявление легких цитологических изменений

- 1.19 Женщины с результатом ПАП-теста ASC-US, AGC и LSIL могут быть направлены на повторное тестирование через 6-12 месяцев, или на кольпоскопию. (6-В)

Тактика при нормальном цитологическом мазке

- 1.20 Женщины с отрицательным результатом ПАП-теста должны быть направлены на повторное тестирование через 6-12 месяцев. (6-А)
- 1.21 Направление на кольпоскопию женщин с отрицательным ПАП-тестом не рекомендуется. (1-Г)

Тактика при повторном тестировании

- 1.22 Распространенность ВПЧ-инфекции и организация и качество цитологического скрининга влияют на эффективность и точность определения адекватной дальнейшей тактики ведения пациента при повторном тестировании. Эти факторы должны быть приняты во внимание при выборе протокола повторного тестирования.

Тип и интервал повторного тестирования

- 1.23 Для повторного тестирования ПАП-тест спустя 6-12 месяцев является приемлемой альтернативой ВПЧ-тестированию (согласно руководству 2008 года). (3-Б)
- 1.24 ВПЧ-положительные и ПАП-отрицательные женщины могут пройти повторный ВПЧ-тест с или без

последующего ПАП-теста через минимум 12 месяцев. (3-Б)

Протоколы, использующие ВПЧ-тест с последующим ПАП-тестом при повторном тестировании

- 1.25 Женщины с положительным повторным ВПЧ-тестом и с результатом ПАП-теста ASC-US (6-В), или хуже (6-А) должны быть направлены на кольпоскопию.
- 1.26 Женщины с положительным повторным ВПЧ-тестом и отрицательным ПАП-тестом могут наблюдаться по одной из следующих схем (6-Б):
 - Следующее повторное тестирование минимум через 12 месяцев.
 - Направление на кольпоскопию.
 - Возвращение в рутинный скрининг
- 1.27 Женщины с отрицательным повторным ВПЧ-тестом должны возвращаться в рутинный скрининг (3-А). Повторный ПАП-тест таким женщинам не рекомендуется. (3-Д)

Протоколы, использующие ПАП-тест при повторном тестировании

- 1.28 Женщины с результатом ASC-US и хуже должны быть направлены на кольпоскопию (6-Б)
- 1.29 Женщины с отриц. повторным ПАП-тестом должны возвращаться в рутинный скрининг. (3-А)

Протоколы, использующие ВПЧ-тест при повторном тестировании

- 1.28 Женщины с отриц. повторным ВПЧ-тестом должны возвращаться в рутинный скрининг. (2-А)
- 1.29 Женщины с положительным повторным ВПЧ-тестом должны быть направлены на кольпоскопию. (2-В)

Самозабор в скрининговых программах использующих первичное ВПЧ-тестирование

Клиническая точность ВПЧ-тестирования с применением образцов полученных женщинами самостоятельно достаточна для применения в организованных, массовых пилотных программах для женщин которые не посещают скрининг несмотря на персональные приглашения и напоминания.

Выбор ВПЧ-теста, пригодного для скрининга рака шейки матки

- 1.33 В программе скрининга РШМ должен использоваться ВПЧ-тест,

который при валидации продемонстрировал воспроизводимость, высокую чувствительность и специфичность выявления предраковых состояний (CIN2+ и CIN3+), с минимальной чувствительностью к клинически незначимой, транзиторной инфекции (6-А).

Внедрение первичного ВПЧ-тестирования в программы скрининга рака шейки матки

- 1.34 Первичное ВПЧ-тестирование в скрининговых программах должно применяться в соответствии с рекомендациями Европейского руководства, которое актуально независимо от метода первичного тестирования. Данное руководство включает рекомендации по организации, планированию, мониторингу и оценке; коммуникации; обеспечению качества скрининга, включая забор образцов, гистологическую интерпретацию и классификацию гистологических образцов; и тактику при выявлении различных патологий (6-А).
- 1.35 Как и цитологические исследования, ВПЧ-тестирование в рамках организованного скрининга должно проводиться в специализированной лаборатории, аккредитированной для проведения подобных исследований и соответствующей международным стандартам. Лаборатория должна выполнять не менее 10 000 тестов в год.
- 1.36 Решение относительно применения ВПЧ-тестирования в гинекологическом скрининге должно приниматься с учетом состояния экономики, и возможности корректного использования теста с учетом инструкций производителя и согласно рекомендаций данного Руководства.

Несмотря на то, что Европейское руководство 2008 года и дополнения к нему касается организованного скрининга, который отсутствует на территории Украины, принципы, озвученные в них, могут и должны учитываться в локальных протоколах гинекологического скрининга на уровне отдельных медицинских учреждений. Создание и контроль качества проведения локальных протоколов позволит постепенно выбрать наиболее эффективный формат скрининга в условиях нашей страны и создаст фундамент для инициации организованного массового скрининга.

