

Цитологический скрининг на РШМ – какую технологию выбрать

Безруков А.В., Бухаров С.Г., Кузнецов Д.А. Мишукова А.А., Сниховская К.В.

ГК «ЭМКО», ООО «МЛТ» (Москва, Дубна, РФ).

(Постерный доклад на III Конгрессе лабораторной медицины России – Москва, 11-13 октября 2017 г.

Основные успехи скрининга на РШМ во многих странах достигнуты за счёт применения традиционного ПАП-теста (ТЦ) с окраской по Папаниколау ещё до широкого использования жидкостной пробоподготовки цитологических препаратов – т.н. жидкостной цитологии (ЖЦ) и ВПЧ тестирования. Примеры можно найти в нашей брошюре «Цитологический скрининг на РШМ: какую технологию выбрать?» [1]. Какое положение дел в настоящее время?

Последний проект рекомендаций по цервикальному скринингу дан влиятельной американской экспертной организацией U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [2]. Цель деятельности USPSTF – улучшение здоровья всех жителей Америки путём разработки научных рекомендаций основанных на доказательствах касательно профилактических мероприятий, таких, как скрининг, консультации, профилактический приём лекарств. **Эта организация не рассматривает экономическую эффективность – только медицинскую целесообразность.** С этой точки зрения даны следующие основные рекомендации по скринингу РШМ:

- для женщин 21-29 лет – цитологический скрининг каждые три года;
- для женщин 30-65 лет – либо цитологический скрининг каждые три года, либо ВПЧ тестирование каждые 5 лет.

Моделирование анализа принятия решений показало, что скрининг каждые 5 лет с помощью теста ВПЧ у женщин в возрасте от 30 до 65 лет приводит к чуть более низкой смертности (приблизительно 10 лет жизни на 1000 женщин, прошедших скрининг), чем скрининг каждые 3 года только с помощью цитологии, при этом гораздо выше частота повторных тестов и кольпоскопических исследований (39 кольпоскопий на каждый выявленный случай рака при цитологическом скрининге и а 640 дополнительных кольпоскопических исследований при тестировании на ВПЧ). И клинические данные и моделирование приводят к выводам, что совместное тестирование увеличивает количество последующих тестов в два раза и не приводит к увеличению обнаружения CIN3 + (CIN3 и всех инвазивных видов рака) или рака шейки матки по сравнению с скринингом только с использованием теста ВПЧ или цитологического тестирования.

В связи с этим USPSTF не включил в эту рекомендацию в последние рекомендации по скринингу.

ВПЧ тестирование типа Digene test дорого и, как показано в документе USPSTF, приводит к большому количеству последующих кольпоскопических исследований. Для условий России это вряд ли приемлемо. Таким образом, необходимо делать выбор между традиционным ПАП тестом и ПАП тестом с ЖЦ.

В документе USPSTF цитологические методы характеризуются следующим образом:

«Уменьшение количества случаев рака шейки матки (РШМ) в Соединенных Штатах в течение последних нескольких десятилетий объясняется эффективностью и широким распространением скрининга рака шейки матки, сначала в форме традиционной цитологии (ТЦ), а затем в форме цитологии с жидкостной пробоподготовкой (ЖЦ). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нет клинически значимых различий между ЖЦ и ТЦ.»

Последний вывод совершенно аналогичен одному из заключений Европейского руководства по обеспечению качества при цервикальном скрининге (2014 г.) European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening [3]: *«Таким образом, в настоящее время нет никаких доказательств превосходства цитологического цервикального теста с жидкостной пробоподготовкой. С другой стороны, существуют доказательства того, эффективность теста с жидкостной пробоподготовкой эквивалентна эффективности*

традиционному Пап-тесту. ... Таким образом, внедрение ЖЦ скрининга должно основываться на учёте стоимости и местной осуществимости».

Согласно рекомендациям ВОЗ [4], тест, положенный в основу скрининга должен быть *«Недорогим: доступным для системы здравоохранения с точки зрения как финансовой, так и с точки зрения человеческих ресурсов и всем пациентам и их семьям в плане доступа к необходимым услугам.»*

В настоящее время в разных странах мира для скрининга РШМ применяется как ТП так и ЖЦ. ЖЦ в разы дороже ТП и широко применяется только в странах с высокими значениями валового внутреннего продукта на душу населения – например в США и Великобритании.

В России применение окраски по Папаниколу при цитологическом исследовании в рамках диспансеризации является требованием приказа министерства здравоохранения № 36ан – в связи с этим вопрос, на какую технологию скрининга нужно ориентироваться стоит и перед российскими разработчиками и производителями медицинских изделий.

ТП с автоматизированной окраской в настоящее время в России может осуществляться в основном на основе отечественных медицинских изделий, например автоматы окраски мазков, пригодные для окраски по Папаниколу выпускают несколько предприятий: ООО МЛТ, ЗАО «ОРИОН МЕДИК», ООО ЭМКО, производятся разнообразные отечественные инструменты для забора биопроб (ЗАО «ДиаКлон»), выпускаются краски и др. реагенты (ООО НПФ "АБРИС+", ООО МЛТ (заканчивается регистрация набора «ПАП-ДИФФ»)),

имеется даже автоматизированная система анализа цитологических препаратов (ООО «Медика Продакт»). Масштабирование производства у всех этих предприятий не должно вызывать сложностей, т.к. они давно работают на рынке и имеют производственный опыт.

Основной технологией ЖЦ, применяемой в России является технология BD SurePath™ liquid-based Pap test, одобренная FDA в 1999 году. По данным доклада О.В. Синецкой «Жидкостная цитология множество решений» г. Тюмень, 27-28 апреля 2016 г. *«Проводится порядка 1 млн. исследований в год»* [5], (Рис.1).

Программы скрининга в России

В настоящее время в России работает **12** скрининговых проектов методом жидкостной цитологии по выявлению РШМ: **Ростовская область** (Приказ МЗ РО и ТФОМС РО № 2756/04-696 от 30.12.2011); **Тамбовская область** (Приказ Управления Здравоохранения Тамбовской области №2079 от 30.12.2013); **Ханты-Мансийский автономный округ** (Приказ № 122 от 06.03.2104); **Московская область** (Приказ МЗ Московской области №1286 от 22.10.2013); **Волгоградская область** (Приказ Комитета здравоохранения Волгоградской области №2071 от 29.06.2015); **Республика Татарстан** (Приказ МЗ Республики Татарстан №877 от 13.05.2015); **Республика Калмыкия** (Приказ МЗ Республики Калмыкия №805пр от 25.06.2015); г. **Севастополь** (Приказ Департамента здравоохранения №367 от 18.06.2015); **Калужская область** (Приказ №190 от 25.02.2015); **Ставропольский край** (Приказ МЗ Ставропольского края № 01-05.282 от 18.05.2015)

Все указанные скрининговые программы основаны на оснащении лабораторий автоматическими системами для цитологических исследований BD TriPath.

Проводится порядка 1 млн. исследований в год.

По данным <http://www.zakupki.gov.ru> ~ 0,5млн.

Анализ данных сайта <http://www.zakupki.gov.ru> даёт цифру около 0,5 млн. исследований в год, но он не учитывает закупки осуществлённые негосударственным сектором. Остальные технологии ЖЦ по данным того же сайта используются в России гораздо меньше. В целом этот объём исследований примерно в 20 раз порядок меньше потребности при полноценном организованном цитологическом скрининге в России. Технология ВД даёт хорошие результаты, но трудоёмка и довольно дорога. Усредненная цена расходных материалов для теста за 2016 год – более 500 руб., что примерно в десять раз дороже, чем при традиционном ПАП-тесте с автоматизированной окраской по Папаниколау. Весьма дорого и оборудование ВД, амортизацию которого необходимо учитывать.

Это приводит к тому, что в некоторых регионах, выбравших технологию, ВД, объёмы исследований крайне низкие, так по данным доклада «Опыт использования жидкостной цитологии при проведении массовых гинекологических осмотров» (Енаева М.В., Бажаткин Д.А. ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха) Презентация доклада на II Российском конгрессе лабораторной медицины. Москва, 12-14 октября 2016 г. [6] (Рис.2), охват пациенток, подлежащих скринингу в Подмосковье, можно оценить в 3%. [7] В то время, как одним из основных требований к эффективной системе скрининга является широкий охват подлежащих скринингу женщин ~80%.

~ 3% потребности

Всего за период с января 2014 по июль 2016 года в ГБУЗ МО «МОПЦ» было проведено **67839** исследований. Материал был получен от женщин Московской области в возрасте от 19 до 65 лет.



Рис.2

Международный опыт показывает, что эффективная система скрининга может быть построена как на основе ТП так и на основе ЖЦ. В настоящее время здравоохранение России финансируется в расчёте на душу населения в гораздо меньших объёмах, чем странах, где для скрининга в основном применяется ЖЦ. (Табл.1). В этих условиях, ориентироваться на ЖЦ, при выборе технологии полномасштабного цитологического скрининга, нереалистично.

| ВВП в \$ на человека и годовые расходы на здравоохранение в странах, где скрининг на РШМ основан на ЖЦ в сравнении с российскими данными. | | |
|---|----------------------|---|
| Страна | ВВП в \$ на человека | Годовые расходы на здравоохранение в \$ на человека |
| Австралия | 49145 | 6031 |
| Великобритания | 42106 | 3935 |
| Дания | 53104 | 6463 |
| США | 57220 | 9403 |
| Россия | 7743 | 893 |

Технологией выбора в России в настоящее время, по-видимому, является традиционный ПАП-тест с автоматизированной окраской, который должен базироваться на дешёвом отечественном оборудовании и реагентах.

Тем не менее, технология ЖЦ имеет ряд преимуществ: хорошую сохранность биоматериала; относительное единообразие процесса фиксации; препараты, удобные для просмотра цитологом и для обработки автоматизированной системой; возможность использования биопробы для дополнительных анализов. В связи с этим, имеется возможность использовать недорогую (неавтоматизированную) систему ЖЦ отечественного производства Цитоскрин (ООО «ХОСПИТЕКС ДИАГНОСТИКС») В то же время, необходимо предпринимать усилия по разработке экономичной отечественной автоматизированной системы для жидкостной пробоподготовки цитологических препаратов с доступными по цене расходными материалами и принадлежностями.

В России есть хорошие технологические возможности для реализации экономичного цитологического скрининга. К сожалению, реализация организованного скрининга требует не только технологий, а все задачи скрининга невозможно решить в рамках диспансеризации и приказа Збан. Необходимо организовать управляющую структуру, подготовить документы, методические материалы, провести обучение цитологов и цитотехников, профинансировать пропаганду скрининга, подготовить программное обеспечение для ведения вызовов, вторичных вызовов, регистров и пр. Это большой объём работы, требующий организационных усилий и финансовых вложений. Международный опыт показывает, что для успешного осуществления цитологического скрининга необходимы решения на федеральном уровне, необходима Национальная программа.

ВЫВОДЫ

Экономичный, а значит, реальный цитологический скрининг в России в настоящее время может быть построен на основе традиционного ПАП-теста с автоматизированной окраской при применении отечественной продукции.

Применение ЖЦ в последующем может быть реализовано на основе отечественных экономичных технологий, как дополнение и развитие уже сформированной системы цитологического скрининга.

Для того, чтобы система цитологического скрининга в России работала эффективно в настоящее время нет технологических барьеров. Проблема в организации работ на федеральном уровне. Необходима Национальная программа профилактики РШМ, включающая Национальную программу цитологического скрининга.

Литература

1. Цитологический скрининг на РШМ: какую технологию выбрать? http://stainer.ru/site_files/docs/citologicheskij-skrining-na-rshm-kakuyu-tehnologiyu-vybrat-02-06-2017.pdf ;
2. USPSTF Draft Recommendation Statement Cervical Cancer: Screening <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2>;
3. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening <http://www.cervix.cz/res/file/legislativa/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening.pdf>
4. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice - 2-nd ed., http: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf p.137
5. О.В. Сеницына «Жидкостная цитология множество решений» г. Тюмень, 27-28 апреля 2016 г. <http://www.ramld.ru/userfiles/file/Tumen%202016/SinicinaTumen.pdf>
6. «Опыт использования жидкостной цитологии при проведении массовых гинекологических осмотров» (Енаева М.В., Бажаткин Д.А. ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха) Презентация доклада на II Российском конгрессе лабораторной медицины. Москва, 12-14 октября 2016 г. <http://presentations.fedlab.ru/?room=11>
7. Безруков А.В., Мишукова А.А. К вопросу об организации цитологического скрининга на рак шейки матки (на примере Московской области) М. 2017, 24 с. ГК ЭМКО [http://stainer.ru/site_files/docs/K-voprosu-ob-organizacii-skrininga-na-RShM-\(na-primere-MO\)-01-09-2017.pdf](http://stainer.ru/site_files/docs/K-voprosu-ob-organizacii-skrininga-na-RShM-(na-primere-MO)-01-09-2017.pdf)

Перевод выдержек из последнего Проекта рекомендаций U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) по цервикальному скринингу, обсуждение которого закончилось в октябре 2017 г. (www.uspreventiveservicestaskforce.org).

Созданная в 1984 году U.S. Preventive Services Task Force - Целевая группа по профилактическим услугам в США - является независимой добровольной группой национальных экспертов по профилактике и доказательной медицине. Целевая группа работает над улучшением здоровья всех американцев, предоставляя основанные на фактических данных рекомендации о клинических профилактических услугах, таких как скрининг, консультационные услуги и профилактические препараты. Все рекомендации публикуются на веб-сайте Целевой группы и / или в рецензируемом журнале.

Целевая группа присваивает каждой рекомендации градацию (оценку А, В, С или D или заявление I) на основе доказательств и баланса выгод и вреда профилактических мероприятий. Целевая группа не учитывает расходы на профилактическую службу при определении градаций рекомендации.

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/about-the-uspstf>

Что означают градации и соответствующие предложения для практики

| Градация | Определение | Предложения для практики |
|----------|---|--|
| A | USPSTF рекомендует процедуру. Существует высокая уверенность в том, что чистая выгода является значительной. | Предложить или предоставить эту скрининговую процедуру |
| D | USPSTF рекомендует не проводить данную скрининговую процедуру. Существует умеренная или высокая уверенность в том, что процедура не имеет чистой выгоды или что вред перевешивает выгоды. | Рекомендуется отказать от использования этой процедуры |

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2#clinical>

Проект: Резюме рекомендаций

| Популяционная группа | Рекомендации | Градация (What's This?) |
|---------------------------------------|--|-------------------------|
| Женщины возраста от 21 до 65 лет | <p>USPSTF рекомендует скрининг на рак шейки матки у женщин в возрасте от 21 до 29 лет каждые 3 года только с цитологическим исследованием шейки матки.</p> <p>USPSTF рекомендует проводить скрининг у женщин в возрасте от 30 до 65 лет каждые 3 года только с помощью цервикальной цитологии или каждые 5 лет только с использованием теста на ВПЧ высокого риска.</p> <p>См. Раздел «Клинические аспекты» касательно относительных преимуществ и вреда альтернативных стратегий скрининга для женщин в возрасте 30 лет и старше.</p> | A |
| Женщины старше 65 лет. | <p>USPSTF рекомендует не проводить скрининг на рак шейки матки у женщин старше 65 лет, у которых были отрицательные результаты при предыдущем скрининге, в противном случае они не подвергается высокому риску рака шейки матки.</p> <p>См. Раздел «Клинические аспекты» для обсуждения адекватного предварительного скрининга и факторов риска, которые поддерживают скрининг после 65 лет.</p> | D |
| Женщины моложе 21 годат. | <p>USPSTF рекомендует не проводить скрининг на рак шейки матки у женщин моложе 21 года.</p> | D |
| Женщины, у которых была гистерэктомия | <p>USPSTF рекомендует не проводить скрининг на рак шейки матки у женщин, у которых была осуществлена гистерэктомия с удалением шейки матки, и у них нет истории высокого ракового предракового поражения (т. е. цервикальной интраэпителиальной неоплазии [CIN] степени 2 или 3) или рака шейки матки ,</p> | D |

Примечание: Первые три рекомендации относятся к женщинам, у которых есть шейка матки, независимо от их сексуальной истории или статуса вакцинации против ВПЧ. Ни одна из этих рекомендаций не применяется к женщинам, у которых был диагностирован высокий уровень предракового поражения шейки матки или рака шейки матки. Эти рекомендации также не применяются к женщинам с воздействием диэтилstilbэстрола или женщинам с ослабленным иммунным статусом (например, для женщин, инфицированных ВИЧ).

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2>

....

Тесты для скрининга.

Уменьшение количества случаев рака шейки матки (РШМ) в Соединенных Штатах в течение последних нескольких десятилетий объясняется эффективностью и широким распространением скрининга рака шейки матки, сначала в форме традиционной цитологии (ТЦ), а затем в форме цитологии с жидкостной пробоподготовкой (ЖЦ). **Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что нет клинически значимых различий между ЖЦ и ТЦ (выделение переводчика).** Для определения врВПЧ (вируса папилломы человека высокого риска) используются различные платформы. Большинство из них используют методы гибридизации, либо методы амплификации нуклеиновой кислоты. Опубликованные испытания тестов врВПЧ использовали *in situ* гибридизацию, полимеразную цепную реакцию и гибридную технологию захвата для тестирования штаммов ВПЧ, связанных с раком шейки матки. Тестирование врВПЧ использовалось для первичного скрининга, совместного тестирования с цитологией и последующего тестирования при положительных результатах цитологии («отклик врВПЧ» - «reflex hrHPV»).

Оба скрининга только с цитологией и только тестирование врВПЧ обеспечивают разумный баланс между преимуществами и вредом для женщин в возрасте от 30 до 65 лет; женщины должны обсудить со своим врачом, какая стратегия тестирования лучше для них. Данные из РКИ (рандомизированного контрольного исследования) показывают, что скрининг только с цитологией несколько менее чувствителен для обнаружения CIN2 и CIN3, чем скрининг только с помощью теста врВПЧ, тогда как скрининг с помощью теста врВПЧ обнаруживает больше случаев CIN2 и CIN3, но приводит к большему количеству диагностических кольпоскопических исследований для каждого обнаруженного случая. Моделирование анализа принятия решений предполагает, что скрининг каждые 5 лет с помощью теста врВПЧ в одиночку у женщин в возрасте от 30 до 65 лет приводит к чуть более низкой смертности (приблизительно 10 лет жизни, полученных на 1000 женщин, прошедших скрининг), чем скрининг каждые 3 года только с помощью цитологии, но гораздо выше частота повторных испытаний и кольпоскопия (39 кольпоскопий на каждый случай рака предотвращали только цитологию против 640 дополнительных кольпоскопов на один дополнительный случай рака, предотвращаемый только для тестирования врВПЧ).

Оба клинических свидетельства и моделирование предполагают, что совместное тестирование увеличивает количество последующих тестов более чем два раза и не приводит к увеличению обнаружения CIN3 + (CIN3 и всех инвазивных видов рака) или рака шейки матки по сравнению с скринингом только с использованием теста врВПЧ. Таким образом, USPSTF не включил в эту рекомендацию в настоящее предложение по скринингу.

Существует множество различных протоколов для медицинской сортировки аномальных результатов скрининга с помощью цитологии или тестирования врВПЧ. Как данные клинических испытаний, так и моделирование показывают, что разные протоколы сортировки имеют в общем, сходные показатели обнаружения для CIN2 и CIN3, но непосредственная диагностическая кольпоскопия без дополнительной сортировки приводит к значительно большему количеству кольпоскопических исследований по сравнению с другими протоколами сортировки. Поддержание сопоставимости преимуществ и вреда скрининга только с цитологией по сравнению с скринингом только при тестировании врВПЧ требует, чтобы пациенты, врачи и организации здравоохранения придерживались рекомендуемых в настоящее время протоколов для повторного тестирования, диагностической кольпоскопии и лечения.

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2>

Перевод и подготовка к публикации – Безруков А.В. 1206293@mail.ru .