

Рассылка наборов для самостоятельного взятия образцов на ВПЧ-тест женщинам, которые нерегулярно участвуют в программе скрининга рака шейки матки

Marc Arbyn¹ и Philip E. Castle^{2,3}

Аннотация

В 2016 г. Нидерланды первыми в Европе перейдут с системы скрининга рака шейки матки, основанной на данных цитологического исследования, на систему, в основе которой лежит тест на ВПЧ, с ранжированием на основе цитологических данных для женщин с положительным результатом теста на ВПЧ. Новая голландская программа включает в себя рассылку устройств для самостоятельного взятия образцов женщинам, которые не откликаются на приглашение их врача общей практики прийти для взятия образца шейки матки. Экономическая эффективность этой дополнительной стратегии будет зависеть от ее способности привлечь необследованных женщин, в особенности женщин с повышенным риском рака и предраковых изменений шейки матки, возможного переключения тех, кто ранее приходил на прием к врачу, на самостоятельное взятие образцов, точности и стоимости комбинации «набор для теста на ВПЧ – устройство для самостоятельного взятия образцов» и участия женщин, которые по результатам самостоятельного взятия образцов оказались ВПЧ-положительными, в дальнейших обследованиях. Валидированные методы выявления типов ВПЧ с высоким онкогенным риском, основанные на ПЦР, столь же точны в отношении образцов, взятых самостоятельно, как и в отношении образцов, взятых врачом. В противоположность этому, методы выявления ВПЧ, основанные на сигнальной амплификации, менее чувствительны и специфичны в случае самостоятельно взятых образцов. Внедрение методов самостоятельного взятия образцов необходимо тщательно подготовить и оценить в пилотных исследованиях, проведенных в хорошо организованных условиях, прежде чем приступать к полномасштабному развертыванию программы. Процедуры регистрации, включающие в себя запрос на присылку устройства для самостоятельного взятия образцов, могут снизить частоту ответа. Поэтому устройство с умеренной стоимостью, которое можно приложить к приглашению для всех, не посещающих врача в рамках программы скрининга, может сильнее повлиять на участие в программе.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 24(5); 769–72. ©2015 AACR.

См. статью на близкую тему: Rozemeijer et al., стр. 773

В данном номере журнала *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Rozemeijer с соавт. (1) оценивают экономическую эффективность теста на ВПЧ на образцах, взятых женщинами самостоятельно. В настоящее время имеются весомые данные в пользу того, что скрининг на основе теста на вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (врВПЧ) эффективнее снижает частоту рака и предраковых изменений шейки матки, чем скрининг на основе результатов цитологического исследования (2, 3). Несколько стран перешли или переходят в настоящее время на выявление врВПЧ при первичном скрининге рака шейки матки, используя то преимущество, что отрицательный результат теста на врВПЧ надежнее, чем отрицательный результат теста по Папаниколау (Pap-теста), и тест на ВПЧ позволяет проводить его с более длительными интервалами (2, 3).

Другим преимуществом теста на ВПЧ является то, что в отличие от цитологического исследования, его можно проводить на образце, взятом из влагалища самой женщиной. Возможность для женщин воспользоваться устройством для самостоятельного взятия образцов может увеличить охват скринингом, включив в него тех, кто не желает участвовать в программах регулярного скрининга, требующих визитов в клинику и гинекологического осмотра (4).

В 2016 г. здравоохранение Нидерландов планирует перейти на скрининг с применением теста на ВПЧ у женщин в возрасте от 30 до 60 лет, с 5 обследованиями на протяжении жизни – в возрасте 30, 35, 40, 50 и 60 лет. Всех женщин в возрасте от 30 до 60 лет будут приглашать связаться со своим врачом общей практики для взятия образца с шейки матки для Pap-теста методом жидкостного цитологического исследования (ЖЦИ), в котором будет определяться наличие ДНК врВПЧ. На образцах, положительных в отношении врВПЧ, будет проводиться контрольное цитологическое исследование с повторным ЖЦИ через 6–12 месяцев в случае отрицательного результата. Женщин с наличием отклонений при контрольном цитологическом исследовании положительного по врВПЧ образца или при повторном ЖЦИ будут направлять на кольпоскопию. Женщинам, которые не

откликнулись на приглашение, будет дана возможность попросить, чтобы на их домашний адрес прислали бесплатный набор для взятия образцов, при этом взятый самостоятельно образец исследуется посредством того же теста на вrВПЧ, который используется для образцов, взятых врачом (5, 6). В данном номере *CEBP* Rozemeijer с соавт. (1) смоделировали потенциальные преимущества, затраты и вред, связанные с включением самостоятельного взятия образцов в новую голландскую программу, на основе вероятного диапазона влияющих на это факторов. Как отмечают Rozemeijer с соавт. (1), примерно 50 % случаев рака шейки матки в Нидерландах приходится на приблизительно 30 % женщин, не проходящих регулярно скрининг или не проходящих его вовсе; сходная картина наблюдается во многих странах с высокими ресурсами (7). Тактика, в рамках которой тем, кто не посещает гинеколога, предлагается самостоятельно брать образцы, обычно рентабельна, если только тест на вrВПЧ на самостоятельно взятых образцах не оказывается значительно менее точным, чем на образцах, взятых врачом, женщины, регулярно посещающие врача, не переходят на самостоятельное взятие образцов, а показатели самостоятельного взятия образцов женщинами, не посещающими врача, не являются низкими (1).

Статья Rozemeijer с соавт. (1) рассматривает некоторые важные вопросы, касающиеся внедрения самостоятельного взятия образцов в программы скрининга рака шейки матки с целью охватить тех, кто не посещает врача. Во-первых, эффективность рассылки устройств для самостоятельного взятия образцов будет зависеть в первую очередь от способности вовлечь в программу не прошедших скрининг женщин, в первую очередь женщин с повышенным риском рака и предраковых изменений шейки матки. В исследованиях частота ответа среди недостаточно обследованных женщин, получивших приглашения, включая тех, кто самостоятельно брал у себя образцы, колебалась в зависимости от обстановки в широких пределах, от 6% (8) до 31% (9), что в среднем в 2,1 раза выше (95% ДИ, 1,3–3,5), чем в контрольных группах, получивших стандартное письмо-напоминание (4). В двух исследованиях, проводившихся в Италии и в Швеции, женщинам посылали устройство для взятия образцов, если они подтверждали, что хотят получить такое устройство (10, 11). Совокупное различие в частотах участия между группой, в которой женщин регистрировали для самостоятельного взятия образца, и контрольной группой, получавшей стандартное письмо-напоминание, статистически значимо не отличалось от нуля (1%; 95% ДИ, 4–5%; объединенные данные из ссылок 11, 12). Эти результаты говорят о том, что стратегии регистрации, которые могут снизить долю неиспользованных, зря потраченных устройств для взятия образцов, сводят на нет возможный выигрыш в охвате населения скринингом. Следует подчеркнуть, что стратегии, направленные на самостоятельное взятие образцов, будут наиболее эффективно работать в условиях хорошего мониторинга с актуальными регистрами, охватывающими организованный скрининг и скрининг от случая к случаю, с точным выбором женщин, которые не проходили скрининг в последние годы и без рассылки устройств для самостоятельного взятия образцов женщинам, которые скрининг уже прошли.

Второй вопрос заключается в характеристиках и приемлемости устройства для взятия образцов. Недавний мета-анализ, посвященный точности теста на ВПЧ при самостоятельном взятии образцов, не выявил связанных с устройством эффектов (12). Лишь в отдельных исследованиях сравнивали относительную точность разных устройств. Недавно в проведенном в Нидерландах исследовании было показано сходное качество тестирования на ВПЧ с помощью двух устройств, специально разработанных для самостоятельного взятия влагалищных образцов (13). Могут ли более простые и дешевые устройства для самостоятельного взятия образцов быть столь же подходящими, приемлемыми и точными, как более дорогие, специально разработанные устройства, остается непрым вопросом для исследований. Такие недорогие, простые для использования потребителем устройства, которые можно приложить к письмам-приглашениям для тех, кто не участвует в программах скрининга, устранят экономическое бремя, связанное с процедурами регистрации.

В-третьих, успех стратегии, предусматривающей самостоятельное взятие образцов, зависит от клинической эффективности теста на вrВПЧ, проводимого на самостоятельно взятом образце. Упомянутый выше мета-анализ показал, что чувствительность и специфичность теста на ВПЧ сходны в случае образцов, взятых самостоятельно, и образцов, взятых врачом, при использовании валидированных методов на основе ПЦР, но не в тех случаях, когда используются методы, основанные на амплификации сигнала (12). Выводы данного мета-анализа остаются неизменными после добавления к нему недавно опубликованных исследований (12, 14–16). Совокупная относительная чувствительность и специфичность в 19 исследованиях, где использовался набор HC2 (Qiagen) для тестирования самостоятельно взятых и взятых врачом образцов, составляли 0,86 (95% ДИ, 0,82–0,91) и 0,96 (95% ДИ, 0,93–0,98), соответственно (см. рис. 1). В одном исследовании, где использовался набор Cervista (Hologic), показатели относительной точности составляли 0,76 (95% ДИ, 0,70–0,83) для чувствительности и 0,95 (95% ДИ, 0,94–0,96) для специфичности. Напротив, в девяти исследованиях, где использовались валидированные тесты на ДНК ВПЧ на основе ПЦР, относительная чувствительность и специфичность составляли 0,98 (95% ДИ, 0,95–1,02) и 1,02 (0,94–1,09), соответственно (см. рис. 2). Rozemeijer с соавт. (1) показали, что применение теста на ВПЧ с меньшей чувствительностью и специфичностью в отношении самостоятельно взятых образцов сделает новые голландские программы скрининга менее эффективными, менее рентабельными и более уязвимыми к возможному переходу тех, кто ранее приходил к врачу, на самостоятельное взятие образцов.

Самостоятельное взятие образцов
для теста на ВПЧ

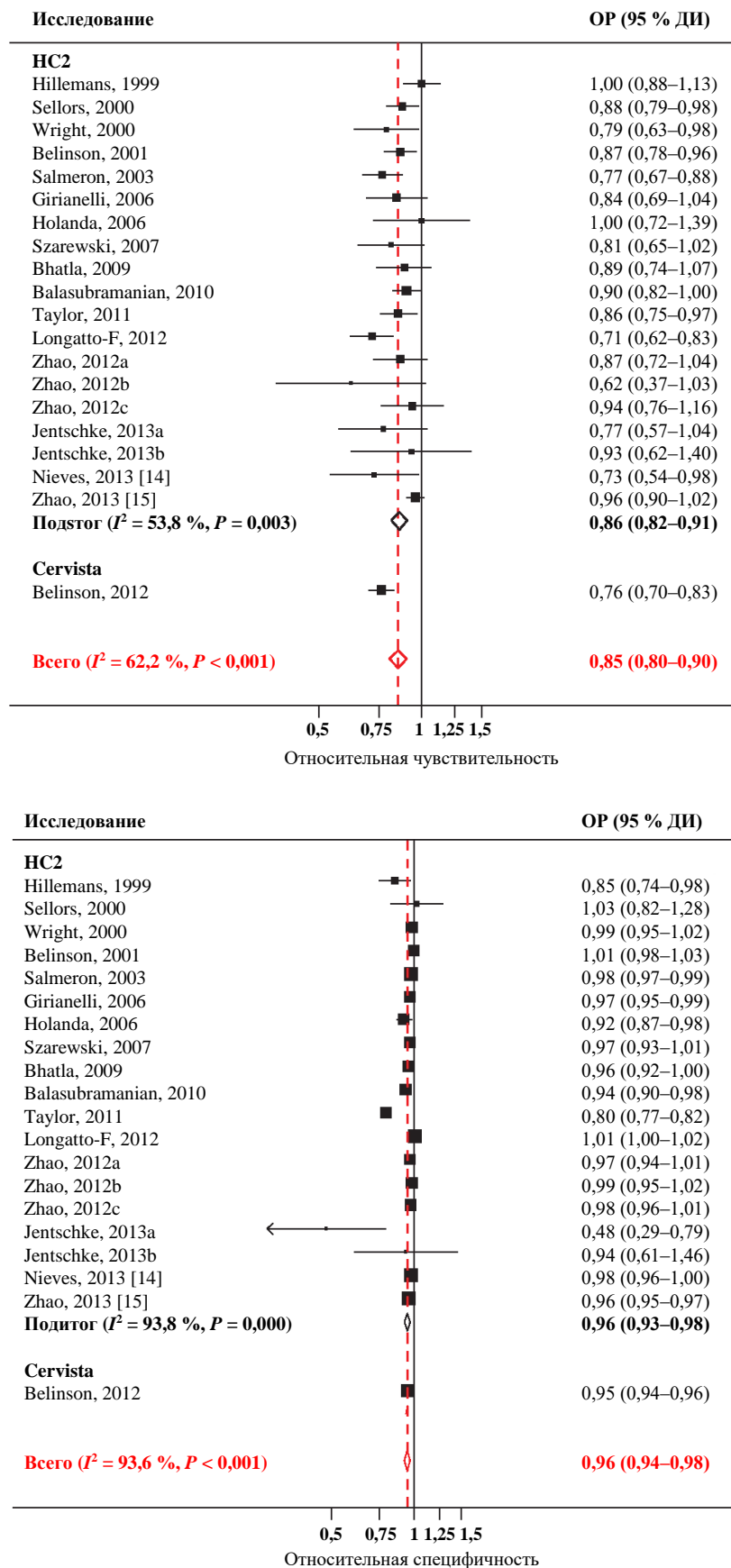


Рисунок 1.

Относительная чувствительность (слева) и специфичность (справа) тестов на наличие ДНК ВПЧ высокого риска в самостоятельно взятых и взятых врачом образцах при применении валидированных методов амплификации, в отношении выявления внутриэпителиальной неоплазии шейки матки степени 2 или хуже (взято с изменениями из Arbyn et al., Lancet Oncol, 2014 [12]).

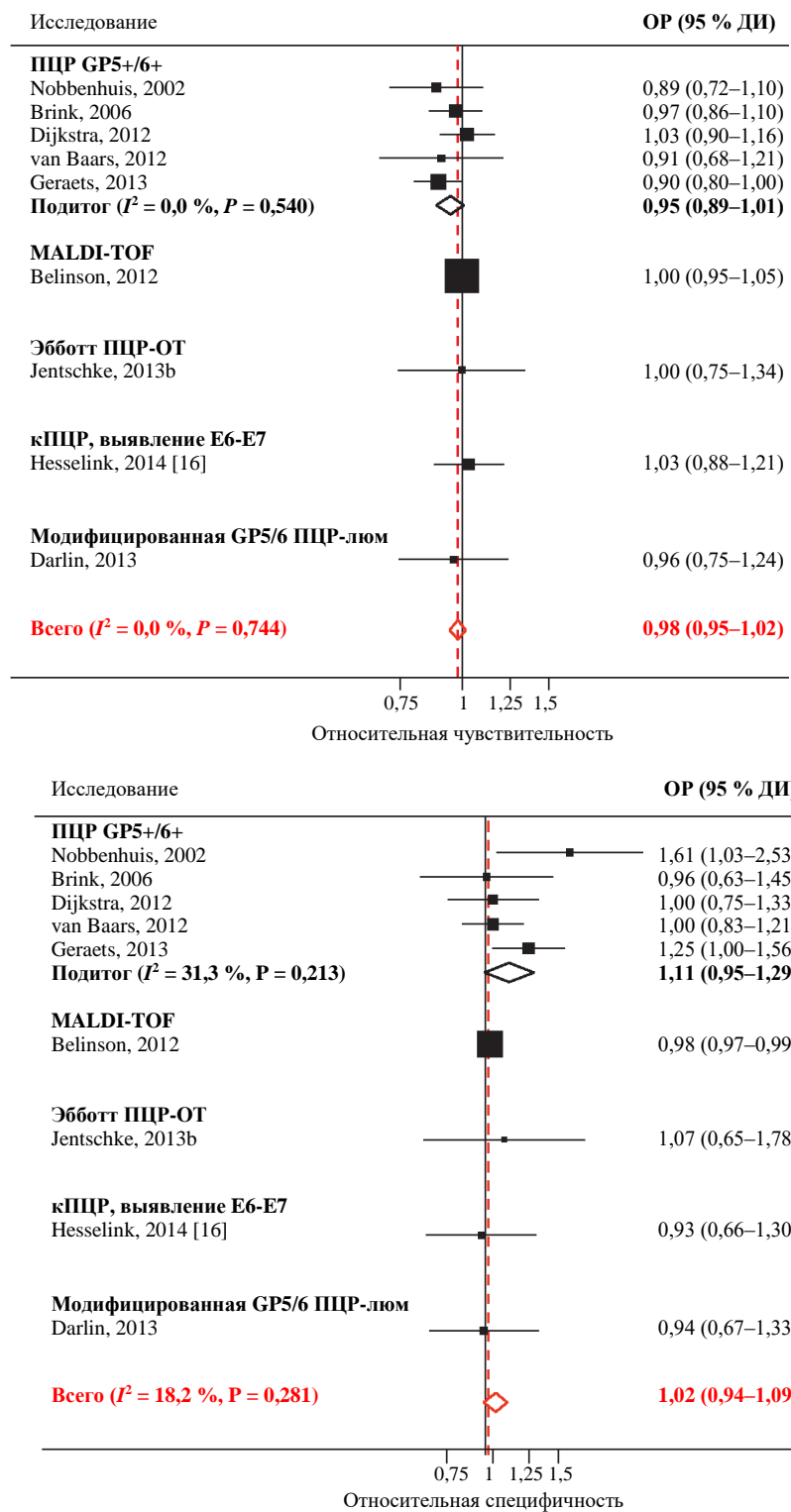


Рисунок 2.

Относительная чувствительность (слева) и специфичность (справа) тестов на наличие ДНК ВПЧ высокого риска в самостоятельно взятых и взятых врачом образцах при применении валидированных методов, основанных на ПЦР, в отношении выявления внутриэпителиальной неоплазии шейки матки степени 2 или хуже (взято с изменениями из Arbyn et al., Lancet Oncol, 2014 [12]).

Четвертый вопрос – действия в случае положительных результатов теста на врВПЧ, поскольку у большинства женщин с положительным результатом теста нет предраковых изменений и рака шейки матки. Цитологическое исследование как контрольный тест в случае положительных по врВПЧ образцов при самостоятельно взятых образцах не отличается высокой точностью. Поэтому женщины с положительным результатом теста на врВПЧ на самостоятельно взятом образце должны связаться с врачом для взятия мазка на Pap-тест, чтобы выявить женщин, которых необходимо отправить на дальнейшую диагностику. Этот шаг может быть особенно проблематичным в случае данной целевой популяции, с которой сложно связаться. Участие в дальнейших обследованиях женщин с

**Самостоятельное взятие образцов
для теста на ВПЧ**

положительным результатом теста на врВПЧ, проведенного на самостоятельно взятых образцах, в исследованиях колебалось от 41% (17) до 100% (11, 18). Наличие молекулярного метода, позволяющего провести точное контрольное исследование на том же самостоятельно взятом образце, явилось бы крупным преимуществом, позволяя избежать дополнительного визита к врачу и снизив затраты времени и средств на дальнейшее наблюдение. Возможным методом является доступное уже сегодня генотипирование на ВПЧ16/18 (19), которые являются причиной приблизительно 70% случаев рака шейки матки, а в будущем еще одним возможным методом может стать выявление маркеров метилирования некоторых вирусных генов или генов человека (20), что в обоих случаях связано с прогрессированием инфекций.

Таким образом, в случае принятия теста на врВПЧ при первичном скрининге рака шейки матки самостоятельное взятие образца может использоваться для повышения доли участия в программе скрининга не посещающих врача женщин из группы высокого риска, что повысит эффективность программы в целом. Однако внедрение этого теста должно проводиться с учетом ряда оговорок и условий. Следует выбирать только валидированные методы определения ВПЧ посредством ПЦР. Перед внедрением методов, включающих определение ВПЧ в самостоятельно взятых образцах, необходимо тщательное планирование; нужно провести также пилотные исследования для оценки применимости таких методов, связанных с ними затрат, вопросов материально-технического обеспечения и готовности женщин в каждом конкретном случае участвовать в этом. Важно подчеркнуть необходимость хорошего последующего наблюдения у женщин с положительным результатом теста, чтобы это вмешательство было эффективным и рентабельным для женщин, не посещающих врача.

Раскрытие потенциальных конфликтов интересов

Р. Е. Castle является генеральным директором Глобальной коалиции по борьбе с раком шейки матки; получает гонорары за чтение лекций от компаний «Сефид» (Seheid) и «Рош» (Roche); является консультантом/членом консультационного совета компаний «Бектон Дикинсон», «Сефид», «КлеаПат» (ClearPath), «Дж. Э. Хелскеа» (GE Healthcare), «Джентисел» (Genticel), «Гайдед Терапьютикс» (Guided Therapeutics), «Холоджик» (Hologic), «Иновио» (Inovio), «Тева Фармасьютик» (Teva Pharmaceutical); и давал экспертные заключения для компании «Мерк» (Merck). Второй автор не раскрыл потенциальных конфликтов интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: М. Arbyn, Р.Е. Castle

Разработка методологии: М. Arbyn

Анализ и интерпретация данных (например, статистический анализ, биостатистика, проведение расчетов): М. Arbyn

Написание, просмотр и/или переработка текста статьи: М. Arbyn, Р.Е. Castle

Благодарности

Мы благодарим Freija Verdoordt за помощь в проведении мета-анализов по тестированию на ВПЧ самостоятельно взятых образцов.

Поддержка грантами

М. Arbyn получает поддержку от седьмой рамочной программы диагностических исследований Европейской комиссии через Сеть СОНЕАНР (грант No. 603019), а также от Национального института общественного здравоохранения и окружающей среды (Билтховен, Нидерланды). Р. Е. Castle получал коммерческие тесты на ВПЧ для исследований бесплатно или по сниженной цене от компаний «Рош», «Киagen» (Qiagen), «Норчип» (Norchip), корпорации «Арбор Вита» (Arbor Vita), «Бектон Дикинсон» и «МТМ», и получал финансовую компенсацию как член Независимого комитета по мониторингу данных и безопасности исследований в области вакцин против ВПЧ компании «Мерк».

Получено 13 января 2015 г.; переработано 13 февраля 2015 г.; принято 13 февраля 2015 г.; опубликовано через систему OnlineFirst 24 февраля 2015 г.

Список литературы

1. Rozemeijer K, de Kok IMCM, Naber SK, van Kemenade FJ, Penning C, van Rosmalen J, et al. Offering self-sampling to non-attendees of organized primary HPV screening: when do harms outweigh the benefits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:773–82.
2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5: F88–F99.
3. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383:524–32.
4. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Can J Public Health* 2013;104:e159–66.
5. RIVM [Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute of Public Health and the Environment)]. Population screening for cervical cancer will change (in Dutch). Bilthoven, the Netherlands: 2014.
6. Schippers EI. Improvement of the cervical cancer screening program (in Dutch). [Letter of the Ministry of Welfare, Public Health and Sport, 17 Oct 2013 (156231-111126-PG)]. 2013.
7. Bos AB, Rebolj M, Habbema JDF, van Ballegoijen M. Non attendance is still the main limitation for the effectiveness of screening for cervical cancer in the Netherlands. *Int J Cancer* 2006;119:100–4.
8. Szarewski A, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Edwards R, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening—a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2011;104: 915–20.

Arbyn and Castle

9. Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, et al. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: An effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505–10.
10. Giorgi-Rossi P, Marsili LM, Camilloni L, Iossa A, Lattanzi A, Sani C, et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial (ISRCTN96071600). *Br J Cancer* 2011;104:248–54.
11. Broberg G, Gyrd-Hansen D, Jonasson JM, Ryd ML, Holtenman M, Milsom I, et al. Increasing participation in cervical cancer screening: Offering a HPV self-test to long-term non-attendees as part of RACOMIP, a Swedish randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2014;134:2223–30.
12. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VM, Suonio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:172–83.
13. Bosgraaf RP, Verhoef VM, Massuger LF, Siebers AG, Bulten J, de Kuyper-de Ridder GM, et al. Comparative performance of novel self-sampling methods in detecting high-risk human papillomavirus in 30,130 women not attending cervical screening. *Int J Cancer* 2015;136:646–55.
14. Nieves L, Enerson CL, Belinson S, Brainard J, Chiesa-Vottero A, Nagore N, et al. Primary cervical cancer screening and triage using an mRNA human papillomavirus assay and visual inspection. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:513–8.
15. Zhao FH, Jeronimo JA, Qiao YL, Schweizer J, Chen W, Valdez M, et al. An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in Rural China. *Cancer Prev Res* 2013;6:938–48.
16. Hesselink A, Berkhof J, van der Salm ML, van Splunter AP, Geelen TH, van Kemenade FJ, et al. Clinical validation of the HPV-risk assay: a novel, real-time PCR assay for the detection of high-risk human papillomavirus DNA by targeting the E7 region. *J Clin Microbiol* 2014;52:890–6.
17. Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, Leandri FX, Le Retraite L, Djoufelkit K, et al. HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening non-attenders from lower socio-economic groups in France. *Int J Cancer* 2013;133:2681–7.
18. Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Self-sample HPV tests as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1960–9.
19. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880–90.
20. Verhoef VM, Heideman DA, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Bosgraaf RP, Hesselink AT, et al. Methylation marker analysis and HPV16/18 genotyping in high-risk HPV positive self-sampled specimens to identify women with high grade CIN or cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135:58–63.

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

<Логотип: AACR* Американская
ассоциация исследований в
области онкологии>

Рассылка наборов для самостоятельного взятия образцов для теста на ВПЧ женщинам, которые нерегулярно участвуют в программе скрининга рака шейки матки

Marc Arbyn и Philip E. Castle

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:769-772. Опубликовано через систему OnlineFirst 24 февраля 2015 г.

Обновленная версия	Последнюю по времени версию этой статьи можно найти по адресу: doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1417
---------------------------	--

Цитируемые статьи	В данной статье процитировано 18 других статей, к 5 из них вы можете получить свободный доступ по адресу: http://cebp.aacrjournals.org/content/24/5/769.full#ref-list-1
Цитирующие статьи	Данная статья была процитирована в 12 статьях, опубликованных холдингом HighWire. Эти статьи можно найти по следующему адресу: http://cebp.aacrjournals.org/content/24/5/769.full#related-urls

Уведомления по электронной почте	Подпишитесь на бесплатные уведомления по электронной почте , имеющие отношение к данной статье или журналу.
Репринты статьи и подписка	Чтобы заказать репринты данной статьи или подписаться на журнал, свяжитесь с отделом публикаций AACR по адресу pubs@aacr.org .
Разрешения	Для запроса разрешения на повторное использование всей статьи или каких-либо ее частей используйте ссылку http://cebp.aacrjournals.org/content/24/5/769 . Нажмите на «Запросить разрешение», и вы попадете на сайт Центра по проверке авторских прав (CCC) Rightslink.