

УДК 578.2:51:618.146-007.17-076.5-036-055.2(477)

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ СТРАТЕГІЇ СКРИНІНГУ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ СЕРЕД ЖІНОК УКРАЇНИ

Соловйов С.О., Артемчук Г.П., Ковалюк О.В.,
Дзюблик І.В.

Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Рак шийки матки (РШМ) посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку в Україні, спричинюючи понад 2000 смертей на рік. Визначальною у розвитку передракових патологій та РШМ є роль тривалої персистенції вірусу папіломи людини (ВПЛ). Основними методами діагностики при скринінгових обстеженнях на передпухлинні патології шийки матки є цитологічний (Пап-тест) та молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) тести. На часі актуальним є питання ефективного поєднання Пап- та ВПЛ-тестів та визначення функції корисності комбінованої стратегії використання ВПЛ- і цитологічного тестів на основі даних клініко-епідеміологічних досліджень.

На основі власних клініко-епідеміологічних досліджень було методологічно обґрунтовано функцію корисності обох тестів як складових єдиної стратегії діагностичного скринінгу. Її значення свідчить на користь застосування ВПЛ-тесту як первинного при проведенні скринінгового обстеження жінок віком до 21 року, та цитологічного тесту в популяції жінок більш старшого віку. Такі результати в подальшому можуть стати основою комплексної оцінки стратегій скринінгу жінок різного віку в Україні.

Ключові слова: стратегія, скринінг, рак шийки матки, функція корисності, ВПЛ-тест, цитологічне дослідження мазку.

Вступ

Рак шийки матки (РШМ) щорічно забирає життя більш ніж 270 тис. жінок по всьому світі та є однією із найбільш смертельних форм пухлинних утворень [1, 2]. В Україні РШМ посідає 2-е місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку, що становить близько 2 тис. летальних випадків на рік [2-5]. Визначальною у розвитку передракових патологій та раку шийки матки є роль тривалої персистенції вірусу папіломи людини (ВПЛ) [6]. Відтак, основними методами діагностики при скринінгових обстеженнях на передпухлинні патології шийки матки є цитологічний тест (його класичний або рідинний варіанти) та молекулярно-генетичний тест (ВПЛ-тест, заснований на полімеразно-ланцюговій реакції у різних її варіантах) [4-8].

На часі актуальним стає питання ефективного поєднання обох зазначених методів діагностики та розробка оптимальної стратегії діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки. Першочерговою при цьому є необхідність розробки та застосування фармакоекономічної моделі для порівняння двох і більше діагностичних технологій (методів) [9, 10]. Такий підхід може розглядатися як інструмент, що дозволяє обрати більш доцільну стратегію з урахуванням її вартості та ефективності, або корисності. При використанні методу "витрати - корисність" [11-14], основним критерієм оцінки буде функція корисності кожної діагностичної технології. Першим кроком побудови цієї моделі має стати визначення її базових параметрів, якими є ймовірності інфікування ВПЛ та наявності субклінічних або клінічних проявів у жінки в певному віці, а також визначення функції корисності для кожного діагностичного тесту та їх комбінації. Відтак, метою роботи є визначення функцій корисності комбінованої стратегії використання ВПЛ- і цитологічного тесту на основі даних клініко-епідеміологічних досліджень.

Матеріали та методи дослідження

Для клініко-епідеміологічного аналізу були використані результати власних досліджень 1735 зразків клінічного матеріалу (зішкреб епітелію шийки матки), проведених на базі кафедри вірусології НМАПО імені П.Л. Шупика. Категорію обстежених склали жінки віком 15-73 років з фоновою патологією шийки матки (запаленням, гіперплазією або лейкоплакією епітелію, підозрою на онкоутворення тощо), з діагнозом CIN I-III, а також клінічно здорові жінки, які проживають в різних регіонах України (Закарпатська, Дніпропетровська, Полтавська, Київська область та м. Київ). Середній вік обстежених становив 30,71 (\pm 8,58) років. В ході обстеження жінок були використані наступні діагностичні методи: цитологічний та молекулярно-генетичний (ВПЛ-тест) методи [15].

Результати досліджень

Результати проведених клініко-епідеміологічних досліджень свідчать про широке поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні, в середньому 37,75 % серед жінок усіх вікових груп (рис. 1). Для представлення результатів досліджень більш доцільно використовувати нормалізовані значення ймовірностей, щоб уникнути проблеми малої вибірки в певній віковій групі. Для нормалізації необхідно провести перерахунок значень ймовірності виникнення того чи іншого стану у віці a до суми ймовірностей цього стану за усіма віковими групами, так щоб їх сума дорівнювала одиниці. Приклад такої нормалізації для ймовірності виявлення ВПЛ в кожній віковій групі наведений на рис. 2.

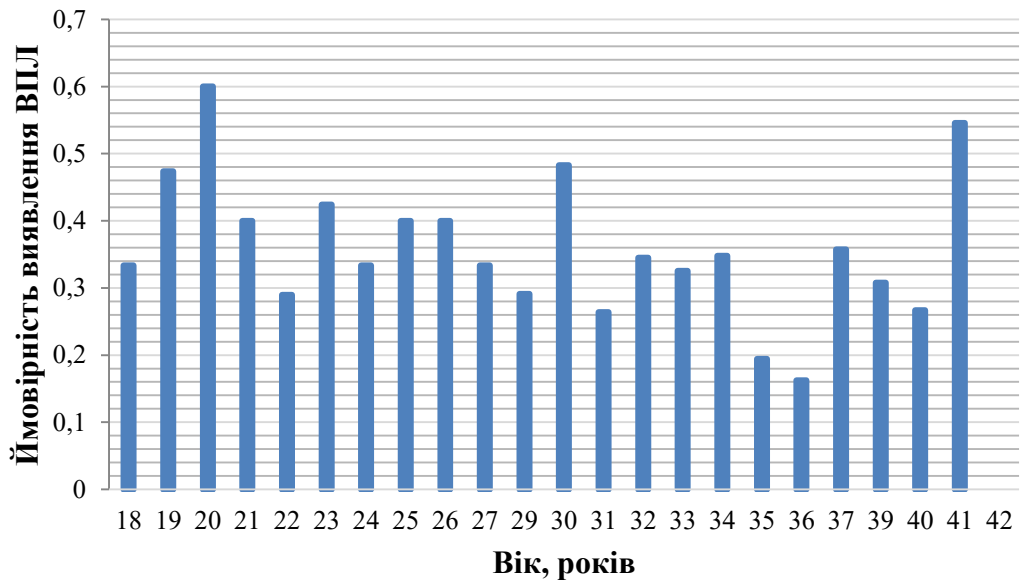


Рис.1. Ймовірність виявлення ВПЛ серед жінок різного віку (до нормалізації даних)

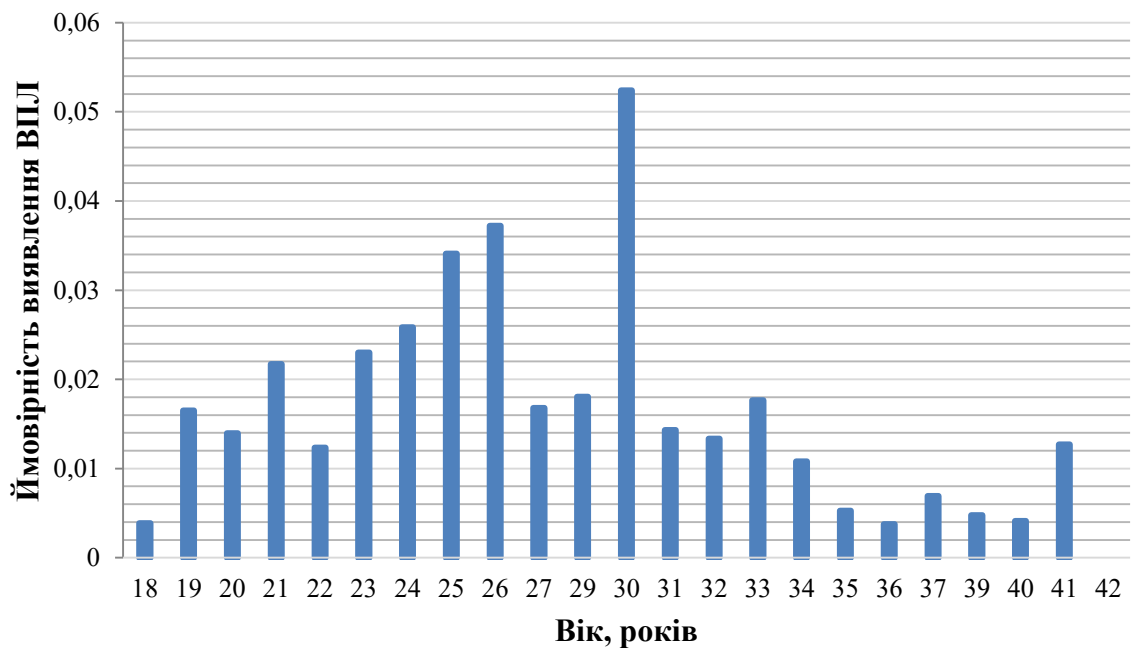


Рис.2. Ймовірність виявлення ВПЛ серед жінок різного віку (після нормалізації даних)

Серед результатів дослідження, які виявились негативними/позитивними у відношенні інтраепітеліального ураження або злоякісної трансформації, ДНК ВПЛ була виявлена серед 29,42%/51,34% зразків відповідно. У досліджуваній нами групі жінок інфікування одним генотипом ВПЛ

високого канцерогенного ризику (моно-інфекція) спостерігалось в 40% позитивних випадків (рис. 3). Згідно зарубіжними дослідженнями, інфікування навіть одним генотипом суттєво збільшує ризик ко-інфікування іншими генотипами ВПЛ [4].

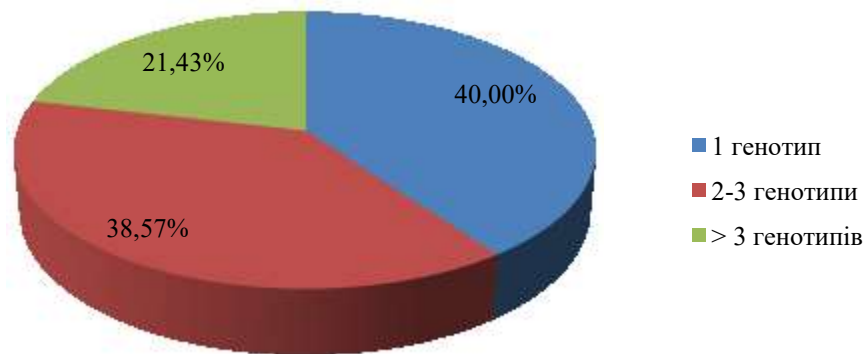


Рис. 3. Частота моно- та мікст-інфікування ВПЛ жінок в досліджуваній популяції

В ході проведеного нами дослідження було встановлено домінуючі генотипи високого канцерогенного ризику (16, 31, 33, 39, 51) та визначено превалюючі пари генотипів ВПЛ, які утворюють стійкі комбінації ([ВПЛ-16,31], [ВПЛ-16,18], [ВПЛ-16,33], [ВПЛ-16,39], [ВПЛ-31,52]) [15]. Відомо, що

ймовірність самоелімінації є найменшою саме для 16 та 31 генотипів ВПЛ [5].

За результатами досліджень виявлено зростання з віком ймовірності виявлення клінічних та субклінічних змін епітелію шийки матки (рис. 4).

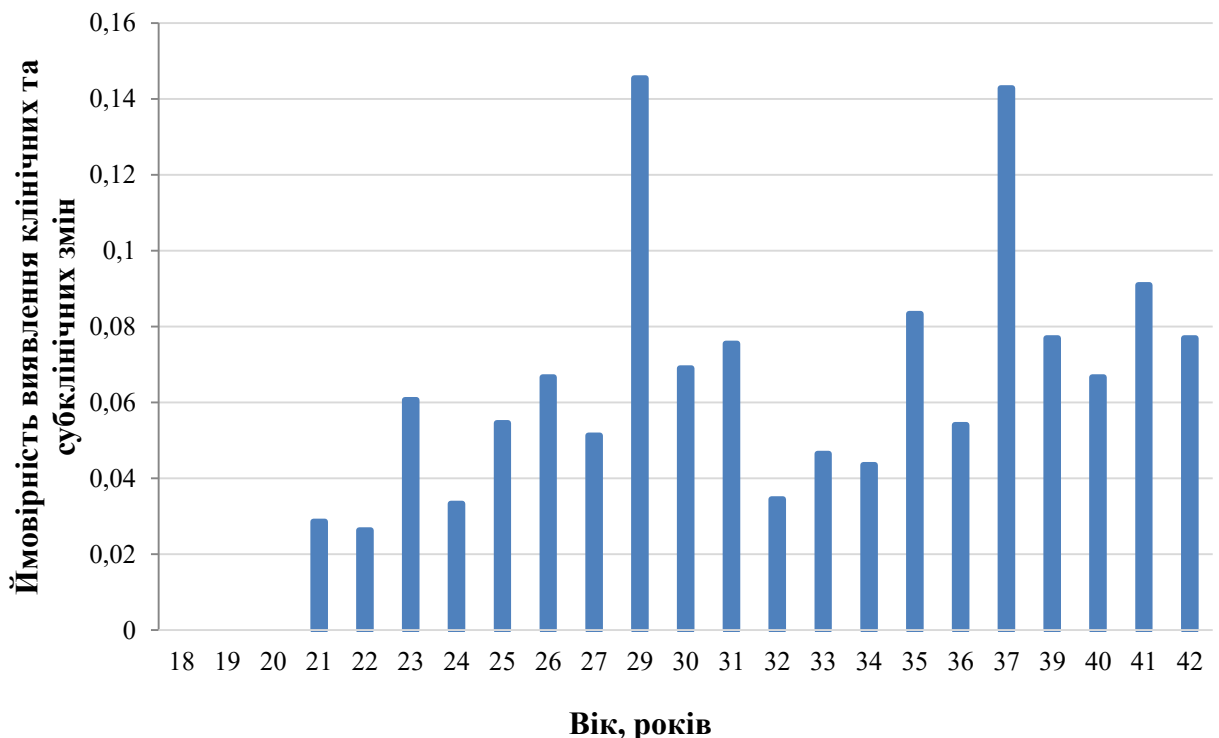


Рис. 4. Ймовірність виявлення клінічних та субклінічних змін епітелію шийки матки

Нами було запропоновано чотири можливі стани жінки певного віку, що представлені чотирма ланками (рис. 5):

- 1) наявність клінічних або субклінічних проявів та наявність ДНК ВПЛ (ланка *Clin+HPV*);
- 2) наявність клінічних або субклінічних проявів та відсутність ДНК ВПЛ (ланка *Clin+HPV*);

- 3) відсутність клінічних або субклінічних проявів та наявність ДНК ВПЛ (ланка *Clin+HPV*);
- 4) відсутність клінічних або субклінічних проявів та відсутність ДНК ВПЛ (ланка *Clin+HPV*).

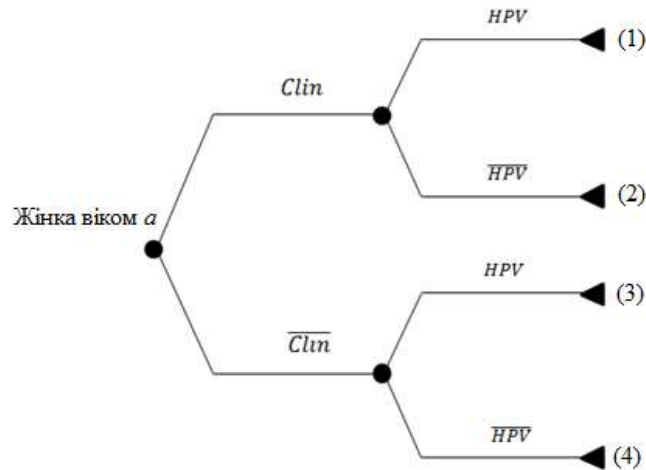


Рис.5. Можливі стани (1-4) жінки в певному віці

Комбінована стратегія первіального скринінгу передбачає використання обох тестів: цитологічного та ВПЛ-тесту. Кожна діагностична технологія в рамках такої стратегії характеризується функцією корисності, що визначається за розробленою нами методологією [16].

Кожна з таких технологій визначається власною функцією корисності. Так, функція корисності ВПЛ-тесту – індивідуальної технології діагностичного скринінгу, визначається як ймовірність того, що за відсутності клінічних та субклінічних проявів інфекції за наявності ВПЛ у віці a можуть виникнути клінічні прояви в майбутньому (у віці $>a$) (1).

$$U'_a = P_a(Clin) \cdot P_a(HPV \vee \bar{C}lin) \cdot \hat{P}_a(HPV \vee Clin) \quad (1)$$

де

$P_a(\bar{C}lin)$ - ймовірність відсутності клінічних або субклінічних проявів у віці a ,

$P_a(HPV \vee \bar{C}lin)$ - ймовірність виявлення ВПЛ за відсутності клінічних або субклінічних проявів у віці a ,

$\hat{P}_a(HPV \vee Clin)$ - середня ймовірність виявлення клінічних проявів в майбутньому (у віці $>a$) за наявності вірусу ВПЛ в організмі.

Функція корисності цитологічного тесту, як окремої технології діагностичного скринінгу, визначається як ймовірність того, що за наявності клінічних проявів у віці a , клінічні прояви матимуть місце і надалі (у віці $>a$) (2).

$$U''_a = P_a(Clin) \cdot \hat{P}_a(Clin \vee HPV) \quad (2)$$

де

$P_a(Clin)$ - ймовірність наявності клінічних проявів у віці a ,

$\hat{P}_a(Clin \vee HPV)$ - середня ймовірність виявлення клінічних проявів в майбутньому (у віці $>a$) за відсутності вірусу ВПЛ в організмі.

Цитологічне дослідження та ВПЛ-тест можуть бути розглянуті як взаємодоповнювані складові єдиної стратегії діагностичного скринінгу. В такому разі функції U'_a та U''_a нормалізуються відносно їх суми в кожному віці a за формулами (5, 6). Їх корисність є максимальною, а сума значень корисності в кожному віці a дорівнює 1 (або 100%) (7).

$$U'_{a'N} = \frac{U'_a}{U'_a + U''_a} \quad (5)$$

де

$U'_{a'N}$ – нормалізована функція корисності ВПЛ-тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

$$U''_{a'N} = \frac{U''_a}{U'_a + U''_a} \quad (6)$$

де

$U''_{a'N}$ - нормалізована функція корисності цитологічного тесту як складової комбінованої стратегії діагностичного скринінгу.

$$U'_{a'N} + U''_{a'N} = 1 \quad (7)$$

В цілому для кожної технології діагностичного скринінгу або їх комбінації для певного стану (1-4) визначено значення корисності для будь-якої жінки віком a (рис. 6).

При розгляді функцій корисності обох тестів як складових єдиної стратегії показано, що в популяції жінок віком до 21 року доцільно проводити скринінг за допомогою ВПЛ-тесту, а в популяції жінок більш старшого віку – за допомогою цитологічного тесту.

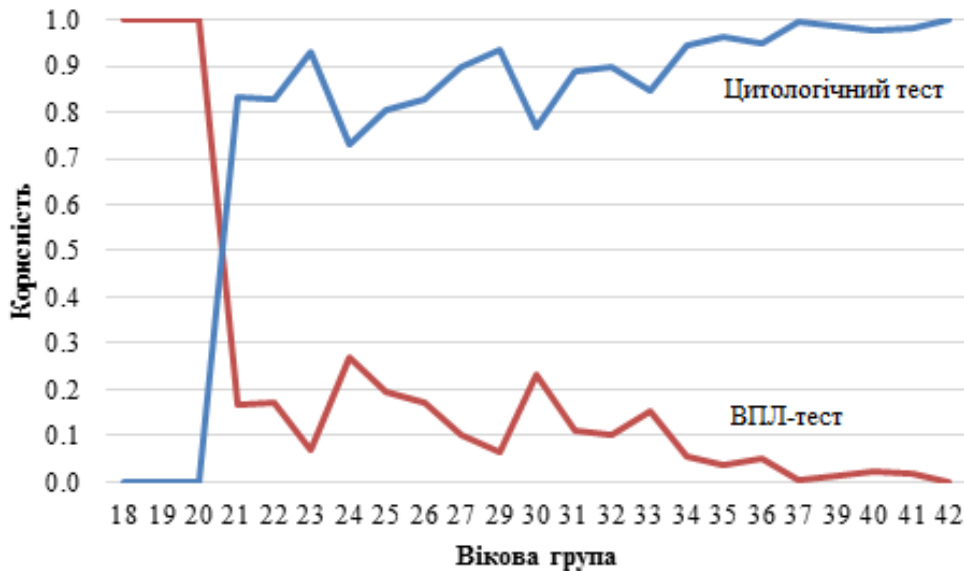


Рис 6. Функції корисності цитологічного та ВПЛ-тестів як складових єдиної стратегії скринінгу

Висновки

Проведені клініко-епідеміологічні дослідження свідчать про широке поширення ВПЛ високого канцерогенного ризику в Україні. Встановлено особливості поширення та домінуючі генотипи ВПЛ у ряді регіонів України серед жінок різних вікових груп. Встановлено особливості поширення ВПЛ серед жінок в залежності від важкості ступеню ураження шийки матки.

За результатами клініко-епідеміологічних досліджень визначено функції корисності для кожного тесту як складових комплексної стратегії, що є першим кроком в розробці оптимального алгоритму скринінгу ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки в Україні. Показано, що в рамках такої комбінованої скринінгової стратегії з метою первинного обстеження жінок старших за 21 рік доцільно використовувати цитологічний тест. Отримані результати в подальшому стануть основою комплексної оцінки стратегій скринінгу ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки.

References

1. Worldwide burden of cervical cancer in 2008 / Arbyn M., Castellsagué X. [et al] // *Ann Oncol.* – 2011. – N 22 (12). – P. 2675-2686.
2. Bruni, L. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015-04-08.
3. Statistical data from the National Cancer Registry of Ukraine [Electronic document]. - Access mode: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>
4. Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study / U.

Jaisamrarn, X. Castellsague, S.M. Garland [et al] // *PLoS One.* – 2013. – N 8(11).- P. e79260.

5. Chan, P.K.S. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies / P.K.S. Chan // *Int. J. Cancer.* – 2010. – N 126. – P. 297–301.
6. Zur Hausen, H. Papillomavirus infections—a major cause of human cancers / H. Zur Hausen // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer.* – 1996. – T. 1288. – N 2. – P. F55-F78.
7. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg [et al] // *JNCI.* – 2009. – N 101 (2). – P. 88-99.
8. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco // *Lancet.* - 2014. – 383. – P. 524–532.
9. New aspects of laboratory diagnosis of HPV infection / Kovalyuk O.V., Dzyublyk I.V., Kostenko I.G. [et al.] // *Laboratory Diagnostics.*-2012.- N 2(60).- P. 28-34.
10. Moyer, VA. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / VA. Moyer // *Annals of Internal Medicine.*-2012.- N 156(12).- P. 880-891.
11. Filippenko, N.G. Methodological aspects of clinical and economic studies: methodical recommendations for students, residents, physicians and pharmacists / N.G. Filippenko, S.V. Povetkin // *KSMU. - Kursk: KSMU, 2003* – 20 p.
12. Pharmacoeconomic analysis for evaluation of the strategies for the diagnosis of respiratory viral infections / S.O. Soloviov, Ya.A. Dzyublyk, O.V. Obertinskaya, I.V. Dzyublyk // *Recept.*- 2014.- N 6.- P.119-128.
13. Belousov, Yu.B. Fundamentals of pharmacoeconomic studies / Yu.B. Belousov, D. Yu. Belousov, V.P. Komarov // *Moscow, LLC "Publisher OCI", 2000* - 87 p.

14. Clinical and economic analysis. The 3^d edition, complemented with applications / P.A. Vorobyev, M.V. Avksentieva, O.V. Borisenko [et al.] // M. - Nyudiamed. - 2008. - 778 p.

15. Human papillomaviruses of high cancer risk in women of different age groups in Ukraine / H.P. Artemchuk, N.Y. Potokiy, O.V. Kovalyuk, I.V. Dzyublyk // Preventive Medicine. - 2014. - N 3-4 (23). - P. 34.

16. Mathematical modeling of the utility functions for basic strategies of cervical pathology screening / S.O. Soloviov, H.P. Artemchuk, S.M. Kopychko [et al.] // Proceedings of the International Scientific Conference behalf of T.A. Taran "The intellectual analysis of information" (IAI-2015) .- 2015.- P. 225-230.

UDC 578.2:577.21:51:618.146-007.17-076.5
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL
BACKGROUND OF COMBINED STRATEGY FOR
CERVICAL SCREENING OF WOMEN IN
UKRAINE

Soloviov S.O., Artemchuk H.P., Kovalyuk O.V.,
Dzyublyk I.V.

Background: cervical cancer (CC) ranks second place among cancers of women of reproductive age in Ukraine, accounting for more than 2000 deaths annually. Virtually all cases of CCs are caused by persistent infection with Human Papillomaviruses (HPVs). Two main methods of diagnosis in screening for cervical pathology are cytological test (Pap-test) and molecular-genetic (HPV-test) tests. Implementation of efficient cervical cancer screening programs, based on Pap- and HPV-tests, might significantly decrease CC incidence rates. Issue of effective combination of the two diagnostic methods and development of optimal screening strategies is essential. The primary need is the development and application of pharmacoeconomic models to compare two or more diagnostic techniques (methods). This approach could be used as a tool to select more appropriate strategy given its cost and effectiveness, or utility. The main criterion of the "cost - utility" method is utility function of each diagnostic technology. The first step in constructing this model should be the definition of its basic parameters, that is the probability of HPV infection and the presence of subclinical or clinical manifestations in women at a certain age and to identify the utility function for each diagnostic test and their combinations thereof. Objective of the study was the definition of utility functions of combined strategy using HPV- and cytological tests based on clinical and epidemiological research data.

Materials and methods: 1257 cervical smears from Ukrainian women aged 19 – 65 were tested (HPV typing test and cytological testing). "Cost-utility"-based analysis and evaluation are based on the results of own clinical and laboratory studies of 1257 cervical samples (HPV DNA tests and cytological diagnostics) from women aged 19 – 65 (mean age 30.68 (± 7.72)), living in different regions of Ukraine. Statistical and mathematical methods are used for modeling the utility function of a number of diagnostic strategies. Obtained results of laboratory testing formed the basis for developing screening strategies, with HPV test only, cytological test only or

both tests depending on the differences in clinical and epidemiological history of the patient were evaluated.

Results: According to the results of clinical and epidemiological studies defined utility function for each test as components of a comprehensive strategy, the first step in developing an optimal algorithm for screening of HPV-associated cervical diseases in Ukraine. Simulation shows maximum of diagnostic utility for HPV test, as a single screening strategy, in women aged 29-30 years. Screening with cytological test only increases its utility with the increase of patients' age. Combined screening strategy based on both HPV and cytological tests shows maximum of utility for HPV test when using it among younger women (<21 years old) and for cytological test when using it with women aged >21. The results will be the basis for further comprehensive assessment of screening strategies for HPV-associated lesions of the cervix.

Conclusions: Obtained results compose the first step in the development of an optimal algorithm for HPV-associated cervical screening in Ukraine. The results will form the basis for further comprehensive assessment of screening strategies.

Key words: diagnostic screening strategy, cervical cancer, utility function, HPV testing, cytological smear.