

ТЕСТУВАННЯ НА ВІРУС ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ ВИСОКОГО РИЗИКУ В ЖІНОК ІЗ ASCUS ЗА ДАНИМИ ЦИТОЛОГІЇ: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛ АТНЕНА*

ВСТУП

У Північній Америці та Європі кращим підходом до менеджменту жінок із атипівними клітинами плоского епітелію неясного значення (atypical squamous cells undertermined significance, ASCUS) нині є тестування на типи вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого ризику (ВР-ВПЛ) з використанням рідинної цитології [1–3]. Оскільки тестування на ВР-ВПЛ можна проводити з використанням залишкового цитологічного зразка на рідкій основі, цей підхід усуває необхідність додаткового відвідування лабораторії для проведення повторного тестування на ВР-ВПЛ, в результаті чого жінки без зайвої затримки можуть бути певними, що в них немає значного ураження. Це також усуває необхідність проведення кольпоскопії для 40–60% жінок і, як було показано, має сприятливий коефіцієнт економічної ефективності [4–8].

У спільноті спеціалістів зі скринінгу на рак шийки матки (РШМ) існує позиція щодо необхідності аналітичної та клінічної валідації результатів тесту на ВР-ВПЛ для груп населення, яким показане це дослідження, перш ніж впроваджувати тест у широку клінічну практику [9–11]. Згідно з рекомендаціями, тест на ВР-ВПЛ повинен мати клінічну чутливість 92% (\pm 3%) для виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) 3-го ступеня (ЦІН-3). Більше того, тест повинен мати достатню специфічність, щоб жінки без захворювань шийки матки (ШМ) не вдавалися до надмірних досліджень через позитивний результат тесту (ВР-ВПЛ+) [9]. Невиконання базових критеріїв клінічної чутливості та клінічної специфічності має потенційні наслідки для безпеки жінок, які проходять скринінг на РШМ [11].

Навіть у ретельно перевірених тестах клінічна користь виявлення ВР-ВПЛ у жінок із ASCUS обмежується тим фактом, що частота ВР-ВПЛ+ в середньому становить 43%, тоді як поширеність ЦІН 2-го і вищого ступеня (включаючи ЦІН-2, ЦІН-3, аденокарциному *in situ* та інвазивний рак), за даними опублікованих досліджень, становить лише 10,3% [7, 12]. Це свідчить про ймовірну клінічну користь від подальшої стратифікації ВР-ВПЛ+ жінок із ASCUS для зменшення частоти непотрібної кольпоскопії або подальшого спостереження. Оскільки ВПЛ 16-го та 18-го генотипів пов'язані приблизно з 70% усіх інвазивних карцином ШМ [13], генотипування

на ці типи ВПЛ може виявити жінок з найвищим ризиком розвитку ЦІН 2-го і вищого ступеня та забезпечити клінічно корисну стратифікацію ризику захворювань ШМ.

У цьому аналізі ми оцінили клінічну ефективність нещодавно розробленого ДНК-тесту на ВПЛ cobas 4800 (молекулярні системи Roche – Roche Molecular Systems, Плезантон, Каліфорнія) для об'єднаних генотипів ВР-ВПЛ та окремих типів ВПЛ-16 і ВПЛ-18 у жінок із цитологічно підтвердженими ASCUS, включених до дослідження ВПЛ АТНЕНА (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics – звернення до потреби у вдосконаленні діагностики ВПЛ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Популяція дослідження

Ми включили до дослідження ВПЛ АТНЕНА 47 208 жінок віком від 21 року, які проходили скринінг на РШМ з травня 2008 р. до серпня 2009 р. в 61 клінічному центрі по всій території США. Критерії включення в дослідження були такими: 21 рік і старше; не вагітна; інтактна матка; бажання пройти кольпоскопію та біопсію протягом 12 тижнів за необхідності; відсутність лікування ЦІН за попередні 12 місяців; відсутність поточної або запланованої участі у клінічному випробуванні з лікування ВПЛ. До поточного аналізу увійшли 1578 (82,3%) з 1918 жінок, які мали ASCUS за даними цитологічного дослідження; всі 1578 жінок пройшли кольпоскопію, мали валідний тест на ВПЛ та результати біопсії ШМ. Протокол був схвалений інституційними комісіями в усіх клінічних центрах; перед проходженням будь-яких процедур даного дослідження всі жінки надали письмову інформовану згоду.

Протокол дослідження

Цитологія і тестування на ВПЛ

Під час візиту для включення у дослідження жінки надали письмову інформовану згоду і демографічну інформацію, також був з'ясований анамнез хвороби. Два цервікальних зразки для рідинного цитологічного дослідження (ThinPrep, Hologic, Бедфорд, Массачусетс) були взяті в кожній учасниці за допомогою пластикового шпателя і ендоцервікальної щітки відповідно до інструкцій виробника. Перший цервікальний

M.H. STOLER

доктор медицини, Система охорони здоров'я Університету Вірджинії, Шарлоттсвіль, США

T.C. WRIGHT, JR.

доктор медицини, кафедра патології Медичної школи Колумбійського університету, Нью-Йорк, США

A. SHARMA

доктор філософії, Roche Molecular Systems, Плезантон, Каліфорнія, США

та інші члени дослідницької групи АТНЕНА з діагностики ВПЛ

* Адаптований переклад статті, опублікованої в American Journal of Clinical Pathology 135.3 (2011): 468–75. DOI: 10.1309/AJCPZ5JY6FCVNMOT

зразок був використаний для цитологічного дослідження і тестування за трьома окремими аналізами на ВР-ВПЛ: тест другого покоління cobas 4800 ВПЛ, тест першого покоління ВПЛ AMPLICOR і тест першого покоління генотипування на ВР-ВПЛ LINEAR ABPAY (Roche Molecular Systems). Цитологічну оцінку проводили 4 акредитовані клінічні лабораторії США – LabCorp (Берлінгтон, Північна Кароліна), Медичні лабораторії DCL (Індіанаполіс, Індіана), Меморіальна лікарня Скотта і Уайта (Темпл, Техас) та Референсні лабораторії TriCore (Альбукерке, штат Нью-Йорк). Вони повідомляли результати, використовуючи номенклатуру Bethesda від 2001 р. [14].

Тест на ВПЛ cobas 4800 одночасно виявляє в цілому 14 типів ВР-ВПЛ: окремо ВПЛ-16 і ВПЛ-18 та 12 об'єднаних генотипів ВР-ВПЛ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68 типи) на додаток до окремого контролю рівня β -глобіну. Тест на ВПЛ cobas 4800 проводили в тих самих чотирьох дослідницьких лабораторіях, які виконували цитологічну оцінку, а також на молекулярних системах Roche. Тест на ВПЛ AMPLICOR виявляє 13 типів ВР-ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 і 68 типи; поріг оптичної щільності $\geq 0,2$), а тест генотипування на ВР-ВПЛ LINEAR ABPAY виявляє 16 типів ВР-ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 і 82 типи). Ці тести також проводились у згаданих чотирьох лабораторіях. Другий цитологічний зразок з ШМ був досліджений відповідно до інструкцій виробника за допомогою тесту Hybrid Capture 2 (hc2) (QIAGEN, Гейтерсбург, Меріленд), який виявляє 13 типів ВР-ВПЛ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 і 68 типи) [15]; hc2-тестування проводили в чотирьох основних дослідницьких лабораторіях. Як тестування cobas 4800, так і тестування hc2 проводили незалежно та без відома інших результатів тесту на ВПЛ або цитологічного дослідження.

Кольпоскопія

Жінки з результатами цитології ASCUS були направлені на кольпоскопію. Результати цитологічного дослідження і результати тесту на ВПЛ були приховані від учасниць дослідження та спеціалістів, які проводили кольпоскопію. Кольпоскопію з біопсією та/або ендocerвікальним кюретажем проводили в межах 12 тижнів після включення у дослідження відповідно до стандартизованого протоколу, який включає біопсію всіх видимих уражень ШМ або біопсію без видимих уражень ШМ у жінок із задовільною кольпоскопією, а також рандомну біопсію плоскоклітинно-стовпчикового переходу. Всім жінкам із незадовільними результатами кольпоскопії виконували ендocerвікальний кюретаж. Колегія з трьох патологів сліпим чином проаналізувала зразки біопсії та ендocerвікального кюретажу, поставивши діагноз за стандартними критеріями і термінологією ЦІН [16].

Статистичний аналіз

Ефективні характеристики тестування на ВПЛ (чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення і негативне прогностичне значення) для виявлення захворювання ШМ високого ступеня (\geq ЦІН-2 та \geq ЦІН-3) виконували за допомогою стандартних статистичних тестів. Абсолютні ризики та відносні ризики захворювання ШМ високого ступеня з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ) були визначені для різних категорій результатів тестування на ДНК

ВПЛ за допомогою тесту cobas 4800. Результати тестування на ВПЛ 16-го та 18-го генотипів аналізували як окремі, а також як комбіновані результати ВПЛ-16/ВПЛ-18 (позитивні на генотип 16 та/або 18). Результати генотипу 16+ включали позитивні показники лише для генотипу 16, з генотипом 18 або без нього, а також з 12 іншими типами ВР-ВПЛ або без них. Результати генотипу 18+ включали позитивний результат лише для генотипу 18, з позитивним результатом або без нього для 12 інших ВР-ВПЛ, і негативний результат для генотипу 16. Дванадцять інших зразків ВР-ВПЛ+ були позитивними лише для одного або більше типів ВПЛ високого ризику.

РЕЗУЛЬТАТИ

Демографічні показники та анамнез захворювання

Із 47 208 жінок віком від 21 року, які брали участь у дослідженні ATHENA, 1923 (4,1%) мали ASCUS за даними цитології. У 5 з цих 1923 жінок були недійсні/відсутні результати тесту на ВПЛ; 1620 (84,5%) з дійсними результатами тесту на ВПЛ пройшли кольпоскопію, з них 1578 мали достовірні результати біопсії, 32 – недійсні результати біопсії, а 10 її не зробили. Тому аналіз проводили для 1578 жінок. Відсоток учасниць із ASCUS, які пройшли кольпоскопію, був подібним для ВР-ВПЛ+ та ВР-ВПЛ-жінок: 86,4% та 83,5% відповідно. Характеристики 1578 учасниць дослідження наведені в таблиці 1. Середній вік становив 37,1 років (\pm стандартне відхилення (СВ) 11,3 років), 23,1% жінок перебували в постменопаузі. Лише 4,3% були вакциновані проти ВПЛ, і 0,3% мали імунodefіцит з будь-яких причин.

Таблиця 1. Базові характеристики жінок з ASCUS за результатами цитологічного дослідження*, абс. ч. (%)

Характеристики	Включені у дослідження учасниці (n = 1578)
Вік (роки)	
Середній \pm СВ	37,1 \pm 11,3
21–29	514 (32,6)
30–39	422 (26,7)
≥ 40	642 (40,7)
Раса	
Білі	1270 (80,5)
Чорні чи афроамериканки	261 (16,5)
Азіатки	22 (1,4)
Американські індіанки або корінні жительки Аляски	6 (0,4)
Корінні жительки Гавайїв або інших тихоокеанських островів	2 (0,1)
Будь-яка комбінація/відсутність	17 (1,1)
Етнічна приналежність	
Іспанське або латиноамериканське походження	302 (19,1)
Медичні дані	
Постменопауза	365 (23,1)
ВПЛ-вакциновані	68 (4,3)
Імуноскомпрометовані або з імуносупресією	4 (0,3)
Сімейний анамнез захворювань ШМ, пов'язаних із РШМ	
Так	82 (5,2)
Ні	1477 (93,6)
Невідомо	19 (1,2)

* Учасниці мали достовірні результати ВПЛ та біопсії.

Поширеність ВР-ВПЛ і результати біопсії

Загальна частота поширеності ВР-ВПЛ (14 генотипів) та ВПЛ-16 і ВПЛ-18, виявлена за допомогою тесту cobas 4800, становила 32,6, 8,2 і 2,9% відповідно (табл. 2). Поширеність ВР-ВПЛ (14 генотипів) та ВПЛ-16 і ВПЛ-18 зменшувалась зі збільшенням віку (табл. 2). Загальна поширеність ВР-ВПЛ, виявленого за допомогою тесту hc2, становила 31,5% і також зменшувалась зі збільшенням віку (табл. 2). Підтверджені біопсією ЦІН-1, ЦІН-2 та ЦІН-3 були виявлені відповідно у 10,0% (158/1578), 2,2% (34/1578) та 2,9% (46/1578) жінок із ASCUS. Випадків інвазивного РШМ та аденокарциноми *in situ* не виявлено. Поширеність ЦІН 2-го і вищого ступеня становила 5,1% (80 випадків), а поширеність ЦІН 3-го і вищого ступеня – 2,9% (46 випадків). Генотипи ВПЛ 16 та/або 18 були виявлені у 8% жінок без ЦІН, у 18% учасниць із підтвердженою біопсією ЦІН-1, у 44% жінок із ЦІН-2 та у 61% жінок із ЦІН 3-го і вищого ступеня (рис.).

Характеристики ефективності тесту на ВПЛ cobas 4800

Чутливість, специфічність, позитивне та негативне прогностичне значення тесту на ВПЛ cobas 4800 та тесту hc2 для виявлення ЦІН 2-го і вищого ступеня та ЦІН 3-го і вищого ступеня наведені в таблиці 3. Ефективність тесту cobas 4800 дуже схожа на тестування hc2 для всіх стандартних параметрів результатів тесту для кінцевих точок ЦІН 2-го і вищого ступеня та ЦІН 3-го і вищого ступеня. Обидва тести були високо конкордантними (90,6% [95% ДІ, 89,1–92,0%] для < ЦІН-2 та 96,2% [95% ДІ, 89,3–98,7%] для ≥ ЦІН-2) з мінімальними незначними розбіжностями (табл. 4).

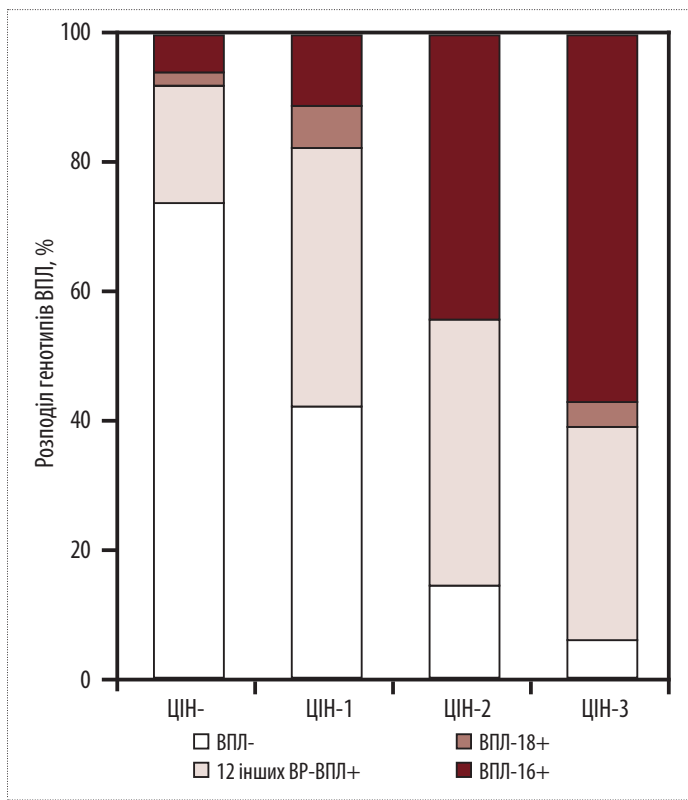


Рисунок. Розподіл результатів тесту на ВПЛ за стадією захворювання ШМ у 1578 жінок із ASCUS за результатами цитології

Зразки біопсії були отримані відповідно до стандартизованого протоколу та оцінені за використанням панелі Центрального розгляду патології (Central Pathology Review, CPR).

Таблиця 2. Підсумок результатів тесту на ВПЛ cobas 4800 та тесту hc2 за віковою групою для учасниць дослідження з ASCUS, %

Вік групи (роки)	Всього	Результати тесту cobas 4800				Результати тесту hc2
		ВР-ВПЛ+	ВПЛ-16+	ВПЛ-18+	12 інших ВР-ВПЛ+	ВР-ВПЛ+
21–29	514	54,1	16,1	5,6	32,3	52,3
30–39	422	31,3	6,6	2,6	22,0	29,6
40–49	421	14,7	3,8	0,7	10,2	15,2
50–59	167	20,4	1,8	1,8	16,8	16,2
60–69	43	16,3	0,0	0,0	16,3	20,9
≥ 70	11	9,1	0,0	0,0	9,1	27,3
Всього	1578†	32,6	8,2	2,9	21,4	31,5

ВР-ВПЛ+ включає ВПЛ-16+ та/або ВПЛ-18+ та/або 12 інших ВР-ВПЛ+; ВПЛ-16+ включає ВПЛ-16+ з ВПЛ-18+ або без нього, а також з 12 інших ВПЛ+ або без них; ВПЛ-18+ включає ВПЛ-16-, ВПЛ-18+, з 12 інших ВПЛ+ або без них;

12 інших ВПЛ+ включають ВПЛ-16-, ВПЛ-18-, 12 інших ВПЛ+; в результатах тесту hc2 ВР-ВПЛ+ включає позитивні показники для ≥ 1 з 13 генотипів ВР-ВПЛ, виявлених за допомогою тесту hc2. † Учасниці мали достовірні результати тесту на ВПЛ і достовірні результати біопсії.

Таблиця 3. Порівняння результатів тесту на ВПЛ cobas 4800 і тесту hc2 при виявленні ≥ ЦІН-2 та ≥ ЦІН-3 в ASCUS, % (95% ДІ)

	≥ ЦІН-2 (n = 80)		≥ ЦІН-3 (n = 46)	
	Результати тесту cobas 4800	Результати тесту hc2	Результати тесту cobas 4800	Результати тесту hc2
Чутливість	90,0 (81,5–94,8)	87,2 (78,0–92,9)†	93,5 (82,5–97,8)	91,3 (79,7–96,6)
Специфічність	70,5 (68,1–72,7)	71,1 (68,8–73,4)‡	69,3 (66,9–71,5)	70,0 (67,7–72,3)
Позитивний прогностичний рівень	14,0 (12,8–15,3)	13,7 (12,4–15,1)	8,4 (7,6–9,2)	8,5 (7,6–9,4)
Негативний прогностичний рівень	99,2 (98,6–99,6)	99,1 (98,3–99,5)	99,7 (99,2–99,9)	99,6 (99,0–99,9)

† Дві особи з діагнозом ≥ ЦІН-2 мали невизначені результати тесту hc2. ‡ 13 осіб із діагнозом < ЦІН-2 мали невизначені результати тесту hc2.

Таблиця 4. Відповідність між результатами тесту cobas 4800 і тесту hc2 у пацієнок із діагнозом < ЦІН-2 або ≥ ЦІН-2 згідно з панеллю CPR

Результати тесту cobas 4800	< ЦІН-2*				≥ ЦІН-2			
	Результати тесту hc2				Результати тесту hc2			
	Позитивні	Негативні	Проміжні	Всього	Позитивні	Негативні	Проміжні	Всього
Позитивні	363	73	6	442	68	3	1	72
Негативні	66	983	7	1056	0	7†	1‡	8
Всього	429	1056	13	1498	68	10	2	80

* Дані для 2 осіб з невірними результатами та 1 особи з відсутнім результатом тесту на ВПЛ cobas 4800 не були включені.

† Також негативний за результатами тестів на ВПЛ першого покоління Roche.

‡ Негативний результат тесту AMPLICOR на ВПЛ; позитивний результат тесту генотипування на ВПЛ високого ризику LINEAR ARRAY для генотипу ВПЛ-82.

Оцінка ризику за результатами тесту на ВПЛ

Абсолютний ризик (кількість осіб із захворюванням серед загальної кількості осіб із позитивними результатами тестів) розвитку ЦІН 2-го і вищого ступеня був у 18,6 разів вищим серед жінок, які мали ВР-ВПЛ+ (14 типів) за тестом cobas 4800 порівняно з жінками з ВР-ВПЛ-: абсолютний ризик = 14,0% (95% ДІ 11,3–17,3%) проти 0,75% (95% ДІ 0,4–1,5%) при відносному ризику 18,6 (95% ДІ 9,0–38,4) відповідно (табл. 5 і 6). Абсолютний ризик ЦІН 2-го і вищого ступеня був найбільшим у жінок, які мали ВПЛ-16+ (АР 31,5%).

Відносний ризик ЦІН 2-го і вищого ступеня в жінок, які мали ВПЛ-16+, становив 42,0 (95% ДІ 20,1–87,5) у порівнянні з жінками, які мали ВР-ВПЛ- (14 типів), та 3,7 (95% ДІ 2,4–5,7) порівняно з жінками, в яких був позитивний тест на ВПЛ 12 інших типів за винятком ВПЛ-16 та ВПЛ-18. Подібний ефект спостерігався для ЦІН 3-го і вищого ступеня. Загалом відносний ризик ЦІН 3-го і вищого ступеня становив 70,9 (95% ДІ 21,8–231,1) у жінок, які мали ВПЛ-16+, порівняно з жінками, які мали ВР-ВПЛ- (14 типів) та 4,5 (95% ДІ 2,5–8,2) порівняно з жінками, в яких був позитивний тест на 12 інших типів ВР-ВПЛ за виключенням ВПЛ-16 та ВПЛ-18 (табл. 6).

Таблиця 5. Абсолютний ризик розвитку високоякісного захворювання ШМ в ASCUS населення (≥ 21 рік)

Результати тесту cobas 4800	Абсолютний ризик ≥ ЦІН-2 (95% ДІ)	Абсолютний ризик ≥ ЦІН-3 (95% ДІ)
ВР-ВПЛ+	14,0 (11,3–17,3)	8,4 (6,3–11,1)
ВПЛ-16+/ВПЛ-18+	24,4 (18,7–31,3)	15,9 (11,2–22,0)
ВПЛ-16+	31,5 (24,2–40,0)	20,0 (14,0–27,7)
ВПЛ-18+	4,3 (1,2–14,5)	4,3 (1,2–14,5)
12 інших ВР-ВПЛ+	8,6 (6,0–12,1)	4,4 (2,7–7,2)
Негативні	0,75 (0,4–1,5)	0,28 (0,1–0,8)
Всього	5,1 (4,1–6,3)	2,9 (2,2–3,9)

ВР-ВПЛ+ включає ВПЛ-16+ та/або ВПЛ-18+ та/або 12 інших ВР-ВПЛ+;
 ВПЛ-16+/ВПЛ-18+ включає ВПЛ-16+ та/або ВПЛ-18+, з 12 інших ВПЛ+ або без них;
 ВПЛ-16+ включає ВПЛ-16+ з ВПЛ-18+ або без нього, з 12 інших ВПЛ+ або без них;
 ВПЛ-18+ включає ВПЛ-16-, ВПЛ-18+, з 12 інших ВПЛ+ або без них;
 12 інших ВПЛ+ включає ВПЛ-16-, ВПЛ-18-, 12 інших ВПЛ+.

Таблиця 6. Відносний ризик ≥ ЦІН-2 та ≥ ЦІН-3 за результатами тесту cobas 4800 ВПЛ у жінок із ASCUS*

	Відносний ризик ≥ ЦІН-2 (95% ДІ)	Відносний ризик ≥ ЦІН-3 (95% ДІ)
ВПЛ-16+ проти ВПЛ-	42,0 (20,1–87,5)	70,9 (21,8–231,1)
ВПЛ-16+/ВПЛ-18+ проти ВПЛ-	32,5 (15,5–67,9)	56,4 (17,3–183,6)
ВР-ВПЛ+ проти ВПЛ-	18,6 (9,0–38,4)	29,7 (9,3–95,2)
12 інших ВПЛ+ проти ВПЛ-	11,4 (5,3–24,7)	15,7 (4,6–54,0)
ВПЛ-18+ проти ВПЛ-	5,8 (1,3–26,5)	15,4 (2,6–90,1)
ВПЛ-16+ проти 12 інших ВПЛ+	3,7 (2,4–5,7)	4,5 (2,5–8,2)

* Відносний ризик розрахований із використанням абсолютних значень ризику до 3 знаків після коми.

ВПЛ-16+ включає ВПЛ-16+, з ВПЛ-18+ або без нього, з 12 інших ВПЛ+ або без них;
 ВПЛ-16+/ВПЛ-18+ включає ВПЛ-16+ та/або ВПЛ-18+, з 12 інших ВПЛ+ або без них;
 ВР-ВПЛ+ включає ВПЛ-16+ та/або ВПЛ-18+ та/або 12 інших ВР-ВПЛ+;
 12 інших ВПЛ+ включають ВПЛ-16-, ВПЛ-18-, 12 інших ВПЛ+;
 ВПЛ-18+ включає ВПЛ-16-, ВПЛ-18+, з 12 іншими ВПЛ+ або без них.

ОБГОВОРЕННЯ І ВИСНОВКИ

У дослідженні ATHENA брали участь 47 208 жінок, які проходили плановий скринінг на РШМ в США. Ключовою метою цього дослідження було клінічне підтвердження тесту на ВПЛ за допомогою нещодавно розробленого тесту на ВПЛ cobas 4800 для сортування жінок віком 21 рік і старше з ASCUS за результатом цитології. Цей тест на основі полімеразної ланцюгової реакції виявляє 14 генотипів ВР-ВПЛ та дозволяє отримати окремі, а не об'єднані результати на ВПЛ-16 і ВПЛ-18. Включені в дослідження жінки були в основному нещепленими і не курили, з расовим розподілом, що відображає популяцію США. Анамнез скринінгу на РШМ учасниць дослідження також відображає популяцію США: 90% жінок робили цервікальний цитологічний скринінг за 5 років до включення в дослідження.

Поширеність ASCUS серед жінок, які увійшли до дослідження ATHENA, становила 4,1%. Це подібно до середнього показника ASCUS (4,65%) у звітності лабораторій США, які брали участь в опитуваннях Колегії американських патологів (College of American Pathologists) у 2003 р. [17]. Хоча частота ASCUS була подібною до частоти в США в цілому, поширеність ВПЛ (14 типів), виявлених за допомогою тесту на ВПЛ cobas 4800, була дещо нижчою, ніж повідомлялося в інших дослідженнях США та інших країн. У дослідженні ATHENA в жінок віком 21 рік і старше з ASCUS загальна поширеність ВР-ВПЛ склала 32,6%. Для порівняння, поширеність ВР-ВПЛ серед жінок із ASCUS у дослідженні ALTS з вивчення ASCUS становила 48,0% [18], а в нещодавно опублікованому дослідженні III фази тесту на ВПЛ Cervista (Hologic) цей показник склав 57,1% [19, 20]. Аналогічним чином в мета-аналізі 2005 р. повідомляється, що в проаналізованих опублікованих дослідженнях зведений показник позитивного тесту на ВР-ВПЛ серед жінок із ASCUS становить 44,7%. У дослідженні ATHENA в жінок із ASCUS спостерігався нижчий рівень позитивного тесту на ВР-ВПЛ, що, швидше за все, відображає відмінності у віковому розподілі учасниць досліджень. Середній вік жінок із ASCUS у дослідженні ATHENA становив 37,1 років порівняно з 29 роками в дослідженні ALTS [21] та 31 роком в дослідженні Cervista [20]. Різниця у поширеності ВР-ВПЛ серед популяції з ASCUS також може відображати коливання в критеріях, які використовуються різними лабораторіями для діагностики ASCUS, що, як добре відомо, є погано відтворюваною інтерпретацією цитологічних результатів [22]. Це додатково підтверджується результатами тесту hс2 у жінок з ASCUS у дослідженні ATHENA, згідно з якими загальна поширеність ВР-ВПЛ склала 31,5%, що схоже з поширеністю, виявленою за допомогою тесту cobas 4800, і робить дуже мало ймовірною внутрішню мінливість аналізу через високу чутливість полімеразної ланцюгової реакції.

Клінічна валідація тесту на ВПЛ cobas 4800 (14 генотипів високого ризику) у жінок з ASCUS була досягнута шляхом визначення його експлуатаційних характеристик для виявлення \geq ЦІН-2 і \geq ЦІН-3, а також шляхом порівняння його ефективності з результатами тесту h2. Показники чутливості для ЦІН 2-го ступеня і вище та ЦІН 3-го ступеня і вище становили відповідно 90,0% (95% ДІ 81,5–94,8%) та 93,5% (95% ДІ 82,5–97,8%). Ці дані були зіставні в тій самій популяції з результатами тесту hс2, який вважається загальноствановленим стандартом

у США. Більше того, ці результати схожі на ті, що були отримані в мета-аналізі досліджень з вивчення тестів на ВР-ВПЛ при ASCUS (від 2005 р.), за даними якого об'єднана чутливість тесту на ВР-ВПЛ складає 94% для ЦІН 2-го ступеня і вище [12] і порівнянна з виявленою для тесту на ВР-ВПЛ Cervista у жінок із ASCUS – 92,8% (95% ДІ 84,1–96,8%) для \geq ЦІН-2 [19, 20], а отже, відповідає еталонам чутливості, встановленим консенсусом експертів щодо клінічно валідних тестів ВПЛ у США та Європі [9, 10]. Специфічність ураження ШМ високого ступеня, виявленого за допомогою тесту cobas 4800, була також порівнянна з тестом hс2 у поточному дослідженні для \geq ЦІН-2 – 70,5% (95% ДІ 68,1–72,7%) проти 71,1% (95% ДІ 68,8–73,4%) відповідно. Обидва тести мали вищу специфічність, ніж тест на ВР-ВПЛ Cervista – 44,2% (95% ДІ 41,5–46,9%) для \geq ЦІН-2 та 43% (95% ДІ 40,3–45,7%) для \geq ЦІН-3 [19, 20].

Однією з потенційних переваг тесту на ВПЛ cobas 4800 є те, що він надає інформацію про ВПЛ-16 та ВПЛ-18 окремо. Зазвичай ВПЛ-16 та ВПЛ-18 вважаються генотипами особливо високого ризику, оскільки на них припадає приблизно 70% інвазивного РШМ [13]. У дослідженні ATHENA було встановлено, що специфічне генотипування ВПЛ суттєво впливає на абсолютний та відносний ризику \geq ЦІН-2 і \geq ЦІН-3 у жінок із ASCUS. Абсолютний ризик ЦІН 2-го ступеня і вище у жінок, які мали ВПЛ-16+, становив 31,5%, а для ЦІН 3-го ступеня і вище – 20,0%. Відносний ризик ЦІН 2-го ступеня і вище для жінок із ВПЛ-16+ порівняно з жінками, позитивними щодо не-ВПЛ-16/ВПЛ-18 ВР-ВПЛ (12 інших генотипів), становив 3,7, а відносний ризик ЦІН 3-го ступеня і вище для ВПЛ-16+ жінок порівняно з жінками, позитивними на 12 інших генотипів ВР-ВПЛ, склав 4,5. Цікаво, що попри асоціацію приблизно з 10% частотою плоскоклітинних карцином ШМ, 34% аденокарцином і дуже високою частотою рідкісних, але агресивних нейроендокринних карцином [13, 23, 24], вихідний позитивний результат на ВПЛ-18 не призводить до суттєво підвищеного відносного ризику \geq ЦІН-2 і \geq ЦІН-3 порівняно з комбінацією всіх 12 інших генотипів ВР-ВПЛ. Це може пояснюватися висновком про те, що в перспективних дослідженнях розвиток ЦІН високого ступеня, асоційованого з ВПЛ-18, займає більше часу або залишається клінічно прихованим (можливо, локалізується в ендоцервікальному каналі) порівняно з асоційованим із ВПЛ-16 передраком [25–27]. Вплив ВПЛ-18 на ризик розвитку захворювань ШМ високого ступеня буде додатково досліджено та краще визначено в ході 3-річного етапу спостереження в дослідженні ATHENA.

В дослідженні ALTS також було встановлено, що ВПЛ-16 має найбільший ризик розвитку ЦІН високого ступеня в жінок із ASCUS або з плоскоклітинним інтраепітеліальним ураженням низького ступеня. Кумулятивний 2-річний ризик (на відміну від вищезазначених безпосередніх ризиків поперечних зрізів) розвитку \geq ЦІН-2 і \geq ЦІН-3 для жінок, інфікованих лише ВПЛ-16, становив 50,6% (95% ДІ 44,1–57,2%) та 39,1% (95% ДІ 32,9–45,7%) відповідно. Ризик ЦІН 2-го ступеня і вище для жінок, інфікованих іншими генотипами ВР-ВПЛ, коливався від 29,5% (95% ДІ 20,3–40,2%) для ВПЛ-31 до найнижчого 4,7% (95% ДІ 0,6%–15,8%) для ВПЛ-59 [28]. Крім того, в дослідженні ALTS, як і в дослідженні ATHENA, ризик ЦІН 2-го ступеня і вище в жінок із ВПЛ-18 (18,3%, 95% ДІ 10,6–28,4%) не був суттєво вищим, ніж для багатьох інших типів ВР-ВПЛ.

МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД

Клінічні наслідки підвищеного ризику ЦІН 2-го ступеня і вище, пов'язаного з ВПЛ-16+, заслуговують на подальший розгляд. Ризик ЦІН 2-го ступеня і вище в жінок із ASCUS, інфікованих іншими генотипами ВР-ВПЛ, досить високий, що є виправданням для проведення кольпоскопії. Однак враховуючи слабку чутливість кольпоскопії [29], слід проводити агресивнішу діагностику захворювання та інтенсивніше спостерігати за ВПЛ-16+ жінками з ASCUS, в яких не було виявлено ЦІН 2-го ступеня і вище під час початкової кольпоскопії.

Таким чином, ці нові дані щодо ризику, пов'язаного з генотипом ВПЛ, які є невід'ємним продуктом процесу тестування cobas 4800, будуть дуже корисними, якщо керівництва з менеджменту ASCUS будуть переглянуті в цьому напрямі.

Дане дослідження має низку сильних сторін, до яких належить: велика кількість пацієнток, які мали ASCUS за результатами цитології, пройшли кольпоскопію і мали дійсні тести на ВПЛ та результати біопсії ШМ (n = 1578); всі жінки з ASCUS були направлені на кольпоскопію, при цьому 84,5% (1620/1918) пройшли процедуру; кольпоскопію виконували

без знання результатів цитології та ВПЛ-стану жінки. Крім того, для кольпоскопії використовували стандартний протокол, який включав «випадкову» біопсію ШМ у жінок без кольпоскопічних уражень, а зразки біопсії сліпо оцінювались консенсусом відповідно до панелі CPR. Представлені тут результати клінічно підтверджують доцільність використання тесту на ВПЛ cobas 4800 для жінок із підтвердженими цитологічним дослідженням ASCUS. Крім того, вони демонструють, що використання методу генотипування ВР-ВПЛ, який виявляє ВПЛ-16 окремо, дозволяє ідентифікувати жінок із найвищим ризиком підтверженої біопсією ЦІН високого ступеня в популяції, де рекомендується проводити тестування на ВР-ВПЛ. □

Список літератури можна знайти за адресою:
<https://academic.oup.com/ajcp/article/135/3/468/1766840>



ТЕСТУВАННЯ НА ВІРУС ПАПОЛОМИ ЛЮДИНИ ВИСОКОГО РИЗИКУ В ЖІНОК ІЗ ASCUS ЗА ДАНИМИ ЦИТОЛОГІЇ: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛ ATHENA

M.H. Stoler, доктор медицини, Система охорони здоров'я Університету Вирджинії, Шарлоттсвіль, США
T.C. Wright, Jr., доктор медицини, кафедра патології Медичної школи Колумбійського університету, Нью-Йорк, США
A. Sharma, доктор філософії, Roche Molecular Systems, Плезантон, Каліфорнія, США
та інші члени дослідницької групи ATHENA з діагностики ВПЛ

У цьому дослідженні оцінювали клінічні показники тесту cobas 4800 на вірус папіломи людини (ВПЛ) (Roche Molecular Systems, Плезантон, Каліфорнія, США) для тестування на ВПЛ високого ризику (ВР-ВПЛ) з окремим генотипуванням ВПЛ-16/ВПЛ-18 у жінок віком 21 рік і старше з атипичними клітинами плоского епітелію неясного значення (atypical squamous cells undetermined significance, ASCUS). Жінок (n = 47 208) зі США було включено в дослідження під час планового скринінгу, їм виконували рідинну цитологію та тестування на ВПЛ. Частота ASCUS склала 4,1% (1923/47208), а 1578 жінкам виконали кольпоскопію і отримали валідні результати. Тест на ВПЛ cobas 4800 продемонстрував ефективність, порівнянну з тестом Hybrid Capture 2 (QIAGEN, Гейтерсбург, Меріленд, США) щодо виявлення цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) ≥ 2 -го та ≥ 3 -го ступеня. Жінки з ВПЛ-16/ВПЛ-18+ мали вищий абсолютний ризик розвитку ЦІН 2-го і вище ступеня порівняно з об'єднаними показниками ВР-ВПЛ+ і ВР-ВПЛ- (24,4, 14,0 та 0,8% відповідно). Тест на ВПЛ cobas 4800 клінічно валідний для виявлення ASCUS. Генотипування на ВПЛ-16/ВПЛ-18 дозволяє виявити жінок із найвищим ризиком розвитку захворювань шийки матки високого ступеня, і ця додаткова стратифікація ризику може бути використана при формуванні рішень щодо тактики ведення пацієнтки.

Ключові слова: атипичні клітини плоского епітелію неясного значення, ASCUS, скринінг на рак шийки матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, ЦІН, цитологія, генотип, вірус папіломи людини, ВПЛ, тестування на ДНК ВПЛ, сортування.

HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS TESTING IN WOMEN WITH ASCUS CYTOLOGY: RESULTS FROM THE ATHENA HPV STUDY

M.H. Stoler, MD, University of Virginia Health System, Charlottesville, USA
T.C. Wright, Jr., MD, Department of Pathology, Columbia University School of Medicine, New York, NY, USA
A. Sharma, PhD, Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA
and other members The ATHENA HPV Study Group

This study evaluated the clinical performance of the cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA) for high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing with individual HPV-16/HPV-18 genotyping in women 21 years or older with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). Women (N = 47,208) were recruited in the United States during routine screening, and liquid-based cytology and HPV testing were performed. The ASCUS prevalence was 4.1% (1,923/47,208), and 1,578 women underwent colposcopy with valid results. The cobas 4800 HPV Test demonstrated performance comparable to the Hybrid Capture 2 test (QIAGEN, Gaithersburg, MD, USA) for the detection of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 or worse and grade 3 or worse. HPV-16/HPV-18+ women had a greater absolute risk of CIN 2 or worse compared with pooled HR-HPV+ and HR-HPV- women (24.4%, 14.0%, and 0.8%, respectively). The cobas 4800 HPV Test is clinically validated for ASCUS triage. HPV-16/HPV-18 genotyping can identify women at highest risk for high-grade cervical disease, and this additional risk stratification may be used in formulating patient management decisions.

Keywords: atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS, cervical cancer screening, cervical intraepithelial neoplasia, CIN, cytology, genotype, human papillomavirus, HPV, HPV DNA testing, triage.

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ВИРУС ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С ASCUS ПО ДАННЫМ ЦИТОЛОГИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВПЧ ATHENA

M.H. Stoler, доктор медицини, Система здравоохранения Университета Вирджинии, Шарлоттсвилль, США
T.C. Wright, Jr., доктор медицини, кафедра патології Медичинської школи Колумбійського університету, Нью-Йорк, США
A. Sharma, доктор філософії, Roche Molecular Systems, Плезантон, Каліфорнія, США
и другие члены исследовательской группы ATHENA по диагностике ВПЧ

В этом исследовании оценивали клинические показатели теста cobas 4800 на вирус папилломы человека (ВПЧ) (Roche Molecular Systems, Плезантон, Калифорния, США) для тестирования на ВПЧ высокого риска (ВР-ВПЧ) с отдельным генотипированием ВПЧ-16/ВПЧ-18 у женщин в возрасте 21 год и старше с атипичными клетками плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells undetermined significance, ASCUS). Женщины (n = 47 208) из США были включены в исследование во время планового скрининга, им выполняли жидкостную цитологию и тестирование на ВПЧ. Частота ASCUS составила 4,1% (1923/47208), а 1578 женщинам выполнили кольпоскопию и получили валидные результаты. Тест на ВПЧ cobas 4800 продемонстрировал эффективность, сравнимую с тестом Hybrid Capture 2 (QIAGEN, Гейтерсбург, Мэриленд, США) по выявлению цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) ≥ 2 -й и ≥ 3 -й степени. Женщины с ВПЧ-16/ВПЧ-18+ имели более высокий абсолютный риск развития ЦИН 2-й и выше степени по сравнению с объединенными показателями ВР-ВПЧ+ и ВР-ВПЧ- (24,4, 14,0 и 0,8% соответственно).

Тест на ВПЧ cobas 4800 клинически валиден для выявления ASCUS. Генотипирование на ВПЧ-16/ВПЧ-18 позволяет выявить женщин с высоким риском развития заболеваний шейки матки высокой степени, и эта дополнительная стратификация риска может быть использована при формировании решений по тактике ведения пациентки.

Ключевые слова: атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, ASCUS, скрининг на рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, ЦИН, цитология, генотип, вирус папилломы человека, ВПЧ, тестирование на ДНК ВПЧ, сортировка.