

Додає
цінність діагнозу



СІНЕВО
медична лабораторія

ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ
ДІАГНОСТИЦІ

О.В. Рыкова, керівник клінічного напрямку лабораторної діагностики медичної лабораторії «Сінєво»

Вірус папілломи людини і рак шийки матки. Целі включення ВПЧ-тестування в цервікальний скринінг

Введення

Рак шийки матки (РШМ) остається однією з актуальніших проблем сучасного здоров'я: в різних країнах світу він займає 2-3-є місце в структурі гінекологічних онкологічних захворювань і є ведучою причиною смертності від ракових захворювань у жінок. В наші часи етіологічна роль вірусу папілломи людини (ВПЧ) високого канцерогенного ризику (ВКР) в розвитку раку шийки матки є доказаною. Вперше серйозні припущення про можливу роль ВПЧ в розвитку РШМ були зроблені ще в середині 70-х років ХХ століття. Біологічним доказом етіологічного фактора ВПЧ є виявлення вірусного геному в ядрах кліток опухолі, продукції онкобелків Е6/Е7, які взаємодіють з р53 і РРВ, приводячи до порушення процесів апоптозу клітки і забезпечуючи неконтрольований ріст опухолі. Це інтегрована стадія вірусу, яка настає після первинної стадії гіперпродукції вірусу (епісомальної стадії). В середньому до розвитку РШМ проходить близько 10 років після інфікування вірусом, тому прогноза значимість негативних результатів ВПЧ-тестування дозволяє прогнозувати низький ризик розвитку РШМ на найближчі 5-8 років, що є основою для збільшення інтервалів повторних обстежень для цієї категорії жінок в рамках цервікального скринінгу.

Признання етіологічної ролі ВПЧ в розвитку РШМ привело до розробки алгоритмів цервікального скринінгу, включаючого ВПЧ-тестування. Результати різних досліджень показали, що ВПЧ-тестування на 30% більш чутливо, ніж цитологія, для виявлення ЦІН 2 і на 22% для ЦІН 3. Негативні результати ВПЧ-тестування дозволяють прогнозувати значимість в відношенні прогнозу розвитку РШМ порівняно з нормальними результатами цитології (традиційної/жидкостної). Однак включення ВПЧ-тестування в цервікальний скринінг має свої недоліки: в силу більш низької специфічності (особливо в молодому віці) даного тесту збільшується частота необґрунтованих обстежень і втручання. Для вирішення питання підвищення специфічності сьогодні рекомендується використовувати тести, які дозволяють не просто інфікування вірусом, а наявність інтегрованої стадії, стадії продукції онкобелків Е6/Е7. В світі проводяться дослідження по ефективності використання маркерів проліферації р16/кі67 (іммунохімічного окрашення цитологічних мазків), що відображають інтегровану стадію вірусу, прямого визначення експресії онкобелків Е6/Е7, визначення мРНК вірусу. Перспективним є впровадження тестів, що визначають мутації генів – супресорів пухливого росту (СADМ і Мal).

Лабораторна діагностика інфікування вірусом папілломи людини

В наші часи для ідентифікації вірусної ДНК використовують різні методи: гібридизації вірусної ДНК і молекулярної діагностики (в першу чергу метод ПЦР). В Україні найбільш поширеним лабораторним методом виявлення ВПЧ є ПЦР-діагностика: даний метод дозволяє в короткі терміни виявити факт наявності вірусу, провести генотипування і оцінити вірусну навантаження. Клініцисту необхідно знати про різницю між цими двома методами молекулярної діагностики, щоб мати можливість вибрати оптимальний тест для вирішення тієї чи іншої клінічної задачі.

Оцінка наявності вірусної ДНК методом ПЦР може бути проведена в якості як квалітативного, так і кількісного формату. Квалітативний метод ПЦР дозволяє оцінити наявність або відсутності генетичного матеріалу збудителя і в бланку результату клініцист отримує «виявлено / не виявлено» збудителя. Необхідно врахувати, що даний метод ВПЧ-тестування може бути застосований для оцінки наявності декількох генотипів одночасно (без виявлення конкретного генотипу) або оцінки наявності конкретних генотипів, але в квалітативному форматі (генотипування). Вибір тесту в даному випадку буде залежати від діагностичних завдань: для первинного скринінгу достаточним є проведення тестування в квалітативному форматі наявності вірусу (без генотипування). Для оцінки не просто наявності, а формування конкретного алгоритму ведення пацієнта клініцисту необхідно визначити конкретний генотип, так як, наприклад, наявність 16 або 18 генотипів визначає більш високі ризики канцерогенезу і необхідність цільового обстеження. В даний час більшість наявних ВПЧ-тестів генотипують дані типи вірусу, відповідальні за 70% всіх випадків РШМ. В відношенні ВПЧ даний варіант ПЦР-аналізу дозволяє визначитися з наявністю інфікування, виявити

конкретний генотип і кількість наявних генотипів, персистенцією (в тому числі і конкретного генотипу), але не дозволяє оцінити вірусну навантаження, яка грає ключову роль в реалізації канцерогенного потенціалу вірусу. Ці параметри можливі при проведенні ПЦР-аналізу в кількісному форматі видачі результату. Наявність вірусної навантаження більше 3 Lg, динаміка персистенції вірусу з наростанням кількості будуть свідчити про високий ризик канцерогенезу.

Стратегія використання ВПЧ в рамках цервікального скринінгу

Етіологічна роль ВПЧ в канцерогенезі і висока діагностична чутливість (до 98%) ВПЧ-тестування визначили діагностичну значимість і стратегії використання даного методу в цервікальному скринінгу і веденні пацієнток з патологією шийки матки:

- тест для сортировки результатів цитологічного дослідження (традиційної або жидкостної цитології);
 - тест первинного скринінгу разом з цитологією (традиційної або жидкостної);
 - тест первинного скринінгу в рамках цервікального скринінгу з наступною цитологією;
 - контроль ефективності лікування.
- При проведенні на ВПЧ-тестування і інтерпретації результатів клініцисту необхідно врахувати наступні особливості даного дослідження:
- на сьогоднішній день 15 генотипів ВКР ВПЧ визнані етіологічними причинами розвитку РШМ;
 - 16 і 18 генотипи є найбільш поширеними і зустрічаються в 70% плоскокліткових РШМ і приблизно в 90% аденокарцином;
 - при проведенні на ВПЧ-тестування в рамках оцінки прогнозу розвитку РШМ (в тому числі при відсутності змін по даним цитологічним дослідженням) або наявності предраків стадій необхідно визначити тільки генотипи ВКР. При цьому, незважаючи на те, що генотипи 16 і 18 складають 70% всіх злоякісних уражень шийки матки, для забезпечення ефективності скринінгу оптимально направляти на тести, які дозволяють виявляти і інші генотипи ВПЧ ВКР. Це забезпечить виявлення решти 30% жінок з ризиком розвитку онкологічного захворювання;
 - при наявності змін по даним візуальним методам обстеження, цитології і негативних результатах ВПЧ-тестування на генотипи ВКР потрібно виключити генотипи низького канцерогенного ризику, в першу чергу 6 і 11 генотипів, які можуть викликати зміни епітелію шийки матки без злоякісного переродження;
 - оптимальним тестом оцінки ризику канцерогенезу є тест, який дозволяє визначити конкретний генотип (один або декілька), оцінити вірусну навантаження, виявити інтегровану стадію вірусу (стадію продукції онкобелків Е6/Е7).

Інфікування ВПЧ ВКР є необхідним, але не єдиним умовою канцерогенезу, тому при інтерпретації результатів ВПЧ-тестування в рамках цервікального скринінгу необхідно врахувати вік жінки, генотип вірусу, кількість виявляються генотипів, вірусну навантаження і її динаміку, персистенцію вірусу більш 12 місяців. Всі ці результати порівнюються з результатами інших методів обстеження і дозволяють визначити тактику ведення і лікування жінки.

Інтерпретація результатів тестування

Підтверджене інфікування ВПЧ ВКР дозволяє віднести жінку до групи високого ризику по можливому розвитку РШМ. Однак тактика ведення визначається віком пацієнтки і характером змін, які виявляються по даним інших досліджень (цитології, кольпоскопії і діагностичних проб).

В віці до 30 років відзначається високий відсоток інфікованих: 10-15% в віці 20-25 років, 7% в 30 років і 3-5% після 35 років. В 80% випадків в молодому віці вірус самоелімінується в перший рік, в 90% випадків це відбувається в перші два роки. Тому даний тест в міжнародних протоколах використовується в програмах цервікального скринінгу як додатковий до цитологічного дослідження (тест сортировки) при виявленні аномальних мазків для визначення тактики ведення жінки (целесообразності проведення кольпоскопії з біопсією, термінів повторного обстеження). В випадку виявлення 16 і 18 генотипів тактика ведення більш агресивна, враховуючи високий канцерогенний потенціал даних генотипів.

Для жінок старше 30 років діагностична значимість виявлення позитивних результатів зростає, особливо в перименопаузі/менопаузі. Це визначає місце ВПЧ-тестування в цервікальному скринінгу для даної категорії жінок згідно сучасним міжнародним алгоритмам: ВПЧ-тестування розглядається як метод первинного дослідження, самостійного або в комплексі з цитологічним. При цьому позитивний результат на ВПЧ має більш прогноза значимість, ніж цитологія: позитивний результат ВПЧ-тестування обумовлює необхідність більш глибокого обстеження пацієнтки, особливо при виявленні 18 типу, який асоціюється з високими ризиками наявності аденокарциноми.

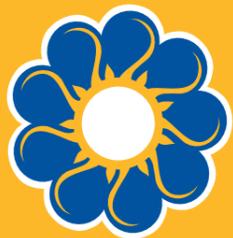
Позитивний результат ВПЧ-тестування при нормальних цитологічних мазках або незначальних змінах вимагає повторного обстеження через 6-12 місяців (в залежності від даних цитології і візуальних методів обстеження). Персистенція вірусу більш року на фоні проводимого лікування говорить про високий ризик розвитку або наявності тяжкої патології шийки матки і визначає необхідність глибокого обстеження: біопсії з наступною гістологічним дослідженням. Особливу увагу таке поєднання лабораторних тестів заслуговує у жінок старше 30 років. Це обумовлено, з однієї сторони, змінами в зоні трансформації, приводящими до неможливості отримати достаточну кількість матеріалу з шийки матки для цитологічного дослідження, з іншої сторони – з віком частота інфікованих жінок значно зменшується, можливість персистенції збільшується і діагностична значимість позитивного результату ВПЧ-тестування значно зростає. В випадку виявлення 18 генотипу необхідно виключити аденокарциному.

Негативні результати ВПЧ-тестування дозволяють віднести жінку до низького ризику розвитку РШМ в найближчі 5 років, а при наявності патологічних змін з боку цитологічного дослідження – провести додаткове тестування на предмет можливих інших факторів розвитку цервікальної патології.

Крім того, враховуючи високу діагностичну чутливість ВПЧ-тестування, даний тест знайшов своє місце в алгоритмі оцінки ефективності після проведеного лікування по відношенню до патології шийки матки: міжнародні алгоритми рекомендують проводити ВПЧ-тестування через 6 місяців після проведеного лікування або як самостійний тест, або в комплексі з цитологічним дослідженням. При цьому ведуче значення для прогнозу відведено ВПЧ-тесту: позитивний його результат навіть на фоні нормальної морфології кліток в цитологічному мазку говорить про те, що жінка потребує в глибокому обстеженні, і свідчить про високий ризик прогресування патологічного процесу в шийці матки.

Висновок

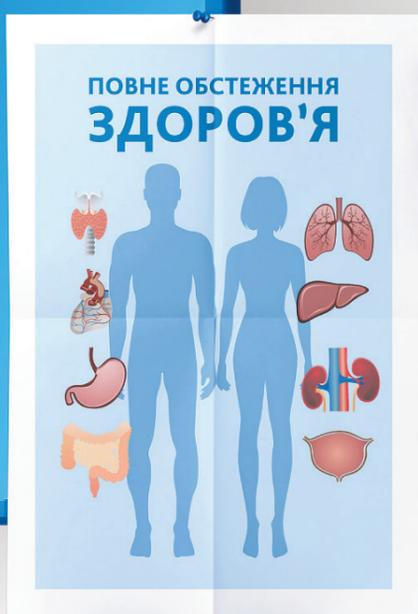
В наші часи цитологічне дослідження в багатьох країнах світу залишається основним методом скринінгу РШМ: використання традиційного цитологічного дослідження або більш чутливої жидкостної цитології залежить від можливостей в кожній окремій країні. Однак, незважаючи на явне перевагу і доказану ефективність в профілактиці РШМ цитологічного мазка при проведенні скринінгових досліджень порівняно з іншими методами діагностики РШМ, цитологічне дослідження має і суттєві недоліки, які можуть ускладнити роботу гінеколога і впливати на своєчасність лікування. В першу чергу це недостатня діагностична чутливість, обумовлена високою залежністю від якості отриманого матеріалу. Стремління підвищити ефективність програм скринінгу і визнання ВПЧ етіологічним фактором розвитку РШМ привело до розробки молекулярних методів виявлення вірусу з урахуванням основних ефектів впливу вірусу на клітку, які мають більш високу діагностичну чутливість порівняно з цитологічним дослідженням. Сучасні стратегії цервікального скринінгу об'єднали ці два методи: недостатня діагностична чутливість цитологічного дослідження компенсована високою діагностичною чутливістю ВПЧ-тестування, а недостатня специфічність останнього – високою діагностичною специфічністю цитологічного методу. Клініцисту в його повсякденній практиці поєднання цих двох методів дозволить своєчасно виявити початкові, преінвазивні стадії і провести лікування, що дасть можливість знизити захворюваність і смертність від РШМ.



СІНЕВО
медична лабораторія

СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 20 тисяч
лікарів в Україні



72 медичні
лабораторії
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн сервіси
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

www.synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)