

## **Использование оптоэлектронного оборудования в реальном масштабе времени как дополнительного метода к выполнению цервикального мазка по Папаниколау для диагностики патологий шейки матки: многоцентровое исследование**

А. СИНГЕР (A. SINGER)\*, М. КОППЛЕСОН (M. COPPLESON)†, К. КАНФЕЛЛ (K. CANFELL)‡, В. СКЛАДНЕВ (V. SKLADNEV)‡, Ж. МАККЕЛЛАР (G. MACKELLAR)‡, Н. ПАЙСАЛ (N. PISAL)\* и А. ДИРИ (A. DEERY)§

Гинекологическое отделение, \* Больница Уитингтон, Лондон, Великобритания и † Королевский госпиталь для женщин и детей имени принца Альфреда, Сидней, Австралия; ‡Полартекникс Лимитед (Polartechncis Limited), Сидней, Австралия; и § Больница Ройал Фри, Лондон, Великобритания.

**Резюме.** Сингер А., Копплесон М. Канфелл К., Складнев В., Маккеллар Ж., Пайсал Н., Дири А. Использование оптоэлектронного оборудования в реальном масштабе времени как дополнительного метода к выполнению цервикального мазка по Папаниколау для диагностики патологий шейки матки: многоцентровое исследование. «Международный журнал по гинекологической онкологии» 2003; 13:804-811.

Данная публикация содержит результаты многоцентрового исследования по использованию оптоэлектронного оборудования в режиме реального времени как дополнительного метода к выполнению цервикального мазка по Папаниколау для диагностики патологий шейки матки. TruScreen («Полартекникс Лимитед», Сидней, Австралия) – это автоматизированное устройство, которое измеряет ответ шейки матки на оптический и электрический раздражитель, а также демонстрирует полученный результат в режиме реального времени. Анализ проведен среди 651 пациента в 10 исследовательских центрах. Цитологические и гистологические анализы выполняли централизованные лаборатории с использованием цитологической классификации Бетесда 2001 года. Чувствительность методов TruScreen, цервикального мазка по Папаниколау (Pap) и TruScreen/Pap для 2/3 поражений гистологически подтвержденной дисплазии шейки матки (ДШМ) составила 70 % (95 % ДИ: 67-74), 69 % (ДИ: 65-72) и 93 % (ДИ: 91-95) соответственно. Для гистологически подтвержденной CIN 1 получены следующие показатели чувствительности тестов TruScreen, Pap и комбинированного метода: 67 % (ДИ: 63—70), 45 % (ДИ: 41—49) и 87 % (ДИ: 84—89). Зафиксировано значительное увеличение чувствительности комбинированного исследования по сравнению с выполнением только цервикального мазка по Папаниколау ( $P = 0,002$ ). TruScreen и цитологический анализ позволяют диагностировать несколько разные, но в тоже время частично совпадающие группы случаев ДШМ, поэтому комбинированное использование данных методов обеспечивает высокий уровень выявления ДШМ.

Ключевые слова: диагностика патологий шейки матки, оптоэлектронный прибор, исследование в режиме реального времени.

Доказана успешность организованных программ цитологического скрининга в снижении общей смертности женщин от рака шейки матки<sup>1</sup>. Однако, выполнение только цитологического мазка имеет определенные ограничения в диагностике чувствительности<sup>2</sup>. Успех действующих программ скрининга в значительной мере основан на проведении большого количества повторных тестов для выявления медленно развивающихся цервикальных интраэпителиальных неопластических поражений (ДШМ). Приблизительно 47 % женщин, у которых диагностирован рак шейки матки, сообщают о положительной динамике прошлых исследований<sup>3</sup>. Это доказывает вероятность ошибочных результатов цитологических проб и методик анализа, даже если

подобную диагностику проводили много раз в течение нескольких лет. Внедрение дополнительных диагностических технологий способно увеличить показатель выявления интраэпителиальных патологий тяжелой степени и в тоже время улучшить общую чувствительность процедуры скрининга CIN. На сегодняшний день оценку проходят такие дополнительные методы исследования, как тест ДНК на вирус папилломы человека (ВПЧ), оптические или оптоэлектронные диагностические приборы. Оптические устройства обладают преимуществом диагностики патологии в режиме реального времени, что позволяет врачу сразу дать заключение и начать лечение пациента.

TruScreen [Polarprobe] (Полартекникс, Сидней, Австралия) – это прибор, который благодаря электрическим и оптическим сигналам позволяет в режиме реального времени классифицировать ткани шейки матки в сочетании с методикой экспертной системы<sup>4,5</sup>. Экспертная система представляет собой автоматизированное устройство, запрограммированное для имитации диагностических возможностей врачей-специалистов. TruScreen состоит из портативного корпуса с присоединенным наконечником в форме зонда (Рис. 1). Дистальный край наконечника покрыт сенсорным элементом диаметром 5 мм, который предназначен для одноразового использования и позволяет предотвратить перекрестное инфицирование пациентов во время контакта с шейкой матки. В данном приборе используется сочетание нескольких биосенсоров: прямого отраженного света, обратно рассеянного света и электрической кривой спада. Ткани облучаются четырьмя типами волн разной длины в видимых и инфракрасных областях спектра. Кроме того, система выполняет электрические измерения кривых спада, где скорость электрического затухания обратно пропорциональна степени патологии шейки матки. Импульс 0,8 В действует в течение 100 микросекунд, затем происходит оценка электрической кривой спада путем сбора величин в различных точках области проведения исследования и интеграции площади под кривой. Оптические и электрические измерения повторяют с частотой 14 раз в секунду, при этом из каждого биосенсорного сигнала получают значения различных диагностических параметров. Микрокомпьютер внутри корпуса аппарата выполняет фильтрацию, отбор и обработку информации с целью извлечения наибольших величин для распознавания типов ткани. Соответствующее программное обеспечение классифицирует ткани на основе значений нескольких параметров.

Во время исследования сигналы «стоп/вперед» наконечника сообщают оператору о необходимости переместить кончик зонда к участку цервикальной ткани, задержаться для выполнения измерений и затем перейти к следующей области. Такую последовательность необходимо повторять до тех пор, пока не будет охвачен весь экзоцервикс и часть нижнего эндоцервикса, которую открывает влагалищное зеркало. После окончания исследования и нажатия соответствующей кнопки на наконечнике происходит расчёт и печать результатов в корпусе аппарата. TruScreen способен классифицировать около 16 основных типов тканей шейки матки, включая переходные состояния между различными типами<sup>4</sup>.

Экспертная система запрограммирована на распознавание множества нормальных и патологических цервикальных тканей. Основой диагностики служит база данных более 1500 пациентов, которая была получена из различных географических регионов мира. Система способна различать изменения в тканях, характерные для предопухолевых заболеваний; также существует подготовительная база данных по патологическим тканям, включая поражения, возникающие вследствие нарушения клеточной дифференциации, аномальные митотические фигуры и/или изменения в ядрах. Устройство не распознает как патологию цитопатические изменения, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией. Исключение составляют только предопухолевых состояния подобных случаев. Таким образом, аппарат способен различать латентные формы ВПЧ-инфекции (включая инфицирование низкоонкогенными типами вируса) и поражения, связанные с прогрессирующей деятельностью высокоонкогенных штаммов ВПЧ. После первичной классификации специфические типы тканей группируются в удобном для проведения скрининга порядке. Поэтому итоговый показатель устройства соответствует «наихудшей» клинической ситуации. Первая модель аппарата TruScreen отображает один из двух возможных результатов обследования пациентки: «норма» (нормальный плоский эпителий, столбчатый эпителий, физиологическая метаплазия или изменения, вызванные латентной ВПЧ-инфекцией) либо «патология» (ДШМ 1-3, инвазивный рак).

В настоящем исследовании изучено использование аппарата TruScreen как дополнительного метода диагностики к цитологическому мазку по Папаниколау, который выполняли множество пользователей в двух странах мира. Сочетанное применение в данном контексте подразумевало выполнение двух диагностических тестов в рамках одной процедуры и учет полученных данных при планировании дальнейшего лечения. При наличии положительного результата на выявление патологии в обоих анализах следовало как можно быстрее провести кольпоскопию. В целом, наиболее консервативное изучение дополнительных преимуществ нового теста предполагает оценку работы аппарата при наличии высококачественного цитологического мазка. Известно, что качество мазка зависит от методики забора материала, контроля процесса анализа и используемой системы цитологической классификации. В данном исследовании отбор проб выполнял опытный врач-гинеколог, анализ проводили лаборатории в условиях

постоянного контроля качества, а цитологической классификацией служила недавно опубликованная система Бетесда 2001 года<sup>6</sup>.

## Пациенты и методы

### Цели

Цель исследования: оценить чувствительность и специфичность комбинированного метода диагностики, который предполагал выполнение цервикального мазка по Папаниколу и использование аппарата TruScreen, а также сравнить полученные результаты с вариантом выполнения только цитологического мазка.

### Участники

В исследовании приняли участие 769 пациентов из 10 исследовательских центров Великобритании и Австралии. Каждое учреждение получило разрешение Этического комитета с обязательным получением подписанного информированного согласия от каждого пациента. Было создано две группы участников: 1) добровольцы, привлеченные в исследование посредством рекламы в Сиднее и Лондоне. Рекламная деятельность осуществлялась через местную и национальную прессу, также проводилась раздача листовок в городских торговых центрах. Добровольцам предлагали посетить один из семи участвующих в исследовании центров планирования семьи, гинекологических кабинетов (в Сиднее) или клинику кольпоскопии в больнице Уитингтона (Лондон) для проведения 10-20-минутного обследования, которое включало диагностику на аппарате TruScreen, забор цитологического мазка и кольпоскопию. Таким пациентам компенсировали временные и финансовые затраты в соответствии с условиями процедуры. Если предполагаемая патология подтверждалась при проведении кольпоскопии, добровольцев по необходимости направляли на дальнейшую биопсию и/или лечение; 2) пациенты, направленные в клинику кольпоскопии для оценки ранее выявленного пограничного состояния/ASCUS (атипичных плоских клеток неясного значения) или аномалий цитологического мазка по Папаниколу, контрольного наблюдения после проведенного лечения либо оценки другого гинекологического заболевания, не связанного со статусом цервикального мазка. Перед кольпоскопией пациенткам выполняли двойной скрининговый тест TruScreen/Pap. При наличии клинических показаний в рамках той же процедуры проводили биопсию и/или соответствующее лечение. В данной «расширенной»

популяции наблюдалась повышенная распространенность CIN, как основного заболевания, что увеличивало статистическую мощность оценки чувствительности диагностических методик. Клиники кольпоскопии, которые принимали участие в исследовании: больница Уитингтона и Випс Кросс, Лондон, Великобритания; Королевский госпиталь для женщин и детей имени принца Альфреда, а также Королевский госпиталь для женщин, Сидней, Австралия.

Все пациенты достигли 18-летнего возраста и были согласны подписать форму информированного согласия. Критерии исключения из исследования охватывали недавнее (<6 недель) выполнение цервикального мазка по Папаниколу, текущий период менструации, беременность либо недавние роды (меньше 4 месяцев назад), тотальная гистерэктомия в анамнезе, хирургическое вмешательство на шейке матки в течение последних 3 месяцев.

### Расчет объема выборки

Размер выборки исследования рассчитывали с учетом возможности определить абсолютную разницу чувствительности диагностики CIN 2/3 не менее 10 % между комбинированным тестом TruScreen/Pap и выполнением только цервикального мазка по Папаниколу. С целью предварительного определения размера выборки были сделаны следующие предположения: коэффициент обогащения исследования – 25 %, общая распространенность основной патологии CIN 2/3 – 0,5 %, соответствующий показатель среди популяции добровольцев и пациентов кольпоскопических клиник – 25 %, чувствительность цервикального мазка по Папаниколу для выявления CIN 2/3 – 70 %.

### Устранение систематической погрешности

Тесты на аппарате TruScreen и цервикальный мазок по Папаниколу выполняли без помощи кольпоскопа с целью имитации стандартного обследования в учреждениях первичной медицинской помощи. Во время проведения обычной процедуры диагностики прибор TruScreen мгновенно предоставляет пользователю результат в печатной форме. Однако для целей исследования полученные данные шифровали с помощью заданного кодирующего протокола. Шифр менялся на протяжении всего исследования, чтобы врачи-клиницисты не могли прочесть результат обследования. Подобный шифр был задействован с целью устранения ошибок, которые могут возникать при верификации результатов во время проведения

кольпоскопии и интерпретации показателей биопсии в случае заранее известного результата диагностики TruScreen.

### **Цитологический анализ**

Образцы для проведения цитологического исследования получали с помощью пластиковой цервикальной щетки, которую после размещения центральных щетинок вращали в цервикальном канале с целью получения клеток экто- и эндоцервикса. На усмотрение врача-клинициста, а также в соответствии с нормами стандартной врачебной практики<sup>7,8</sup> щетку допускалось вводить дальше для отбора клеток из более глубоких участков канала. Клеточный образец готовили согласно стандартному клиническому протоколу. Цитологический анализ для всех центров проводила централизованная независимая лаборатория (лаборатория Douglass Hanly Moir, Сидней, Австралия). Предметные стекла изучались в рамках стандартной лабораторной процедуры анализа/контроля с применением обычных систем проверки качества исследования. Все стекла перед отправкой в лабораторию шифровали с целью маскировки исследовательского центра происхождения и врача-клинициста. Коды стекол были распределены случайным образом для предотвращения раскрытия информации в процессе комплектации. На популяцию пациентов кольпоскопической клиники приходилось максимум 20 % от всех предметных стекол каждой отправленной в лабораторию партии образцов. Такой подход гарантировал, что лаборатория будет исследовать все стекла в контексте скрининга, даже если популяцию искусственно насытить высокой встречаемостью патологии путем включения пациентов из кольпоскопических клиник. Информация, предоставленная в форме запроса мазка по Папаниколу, была стандартизированной и контролируемой: включены только данные о возрасте пациентки, статус менопаузы, дата последнего периода менструации, а также факт наличия ВМС (внутриматочной спирали). В соответствии с системой классификации результатов цитологического анализа Бетесда 2001 года<sup>6</sup> атипичные клетки плоского эпителия (ASC) интерпретировали как ASC-H (ASC-нельзя исключить тяжелую степень патологии), либо как ASC-US (ASC — неясного значения). Для фиксации результатов цервикального мазка по Папаниколу в качестве порога патологии использовали параметр ASC-H. Система Бетесда 2001

года в сочетании со стандартной лабораторной процедурой анализа/контроля обеспечивала высокое качество скрининга заболевания при помощи цитологического мазка по Папаниколу для сравнительных целей исследования.

### **Процедура проведения кольпоскопии и биопсии**

Кольпоскопию выполняли с использованием 3-5 % водного раствора уксусной кислоты и раствора Люголя. В ходе процедуры фиксировали кольпоскопическое изображение; согласно местным клиническим рекомендациям со всех сомнительных участков были получены образцы биопсии. В тоже время врачам рекомендовали выполнять биопсию даже в случаях незначительных отклонений. При наличии более одного патологического очага пациенткам проводили пункционную биопсию. Для каждого образца, полученного в результате пункционной биопсии, готовили отдельное гистологическое предметное стекло.

### **Гистологический анализ**

Гистологические микропрепараты со всех исследовательских центров направляли в больницу Ройал Фри (Лондон) для изучения одним из авторов публикации. Предметные стекла были зашифрованы таким образом, чтобы гистолог не мог установить центр происхождения образца и способ включения пациента в исследование (добровольное участие после ознакомления с рекламным материалом либо пациент, направленный в кольпоскопическую клинику). Кроме того, врач-гистолог не располагал какой-либо клинической информацией о пациенте, включая данные анамнеза, диагностики TruScreen, цитологического мазка по Папаниколу и результаты кольпоскопии.

Систему гистологической классификации CIN 1-3 применяли в качестве эталона вместо дихотомической классификации плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой и высокой степени выраженности (LSIL/HSIL) по двум причинам. Во-первых, гистологический анализ выполнялся в Великобритании, где принято использование классификации CIN. Во-вторых, LSIL включает потенциально доброкачественные изменения, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, которые аппарат TruScreen не фиксирует, как патологию. По этой причине в категорию отклонений от нормы данного исследования включены только подтвержденные предраковые изменения (то есть, CIN 1-3).

## Ввод данных и анализ

Ввод данных выполняли обученные сотрудники после декодирования предметных стекол и зашифрованных результатов диагностики TruScreen. Вся информация исследования внесена в пакет базы данных ClinTrial (ClinSoft Inc., Лексингтон, Массачусетс, США). С целью верификации данных проведено повторное введение 10 % случайно отобранной информации. Анализ выполнен с помощью пакета статистического программного обеспечения STATA (Stata Corp., Колледж Стейшн, штат Техас, США).

## Статистика

Для каждого скринингового теста, а также комбинации диагностических методов выполнен расчет точечных оценок и 95 % ДИ (доверительного интервала) для результатов чувствительности и специфичности. С целью получения точечных оценок и доверительных интервалов для различий между диагностическими методами использованы тесты парных выборок. С помощью теста хи-квадрат по методу МакНемара рассчитаны соответствующие значения  $P$  для значимости различий.

## Результаты

Всего в исследовании приняли участие 769 пациентов. Окончательный стандартный диагноз поставлен 85 % пациентов и, как следствие, 651 пациент был включен в анализ результатов испытания. Наиболее распространенные причины отсутствия точного диагноза: биопсия получена, но отсутствовала возможность провести независимый анализ препарата; проведена фиксация кольпоскопического изображения патологии CIN 1-3, однако на протяжении исследования не взята биопсия тканей. У небольшого количества пациентов (0,3 %) наблюдались неудовлетворительные результаты гистологии. Среди остальных 651 пациента, данные которых использовали в анализе, 485 (75 %) были добровольцами, а 166 (25 %) – пациентами кольпоскопической клиники. Географически 141 (22 %) пациент отобран в Великобритании, 510 (78 %) – в Австралии. Образцы биопсии получены от 128 (18 %) пациентов; остальным пациентам согласно кольпоскопическому изображению присвоен диагноз «норма» либо «поражения ВПЧ/Атипия». Среди добровольцев распространенность CIN 2/3 и CIN 1 в соответствии с установленным диагнозом составляла 0,6 % и 1,0 %. В популяции пациентов

кольпоскопической клиники аналогичный показатель зафиксирован на уровне 31 % и 14 %, что демонстрирует политику перенаправления больных в узкоспециализированные учреждения и относительно высокий риск заболеваемости городского населения, который фиксируют кольпоскопические клиники, принимающие участие в исследовании.

В Таблице 1 приведено количество клинических случаев с правильно определенным типом патологии для каждого варианта диагностики (TruScreen, цитологический мазок по Папаниколау и комбинированный тест). Точечные оценки чувствительности и специфичности, 95 % доверительные интервалы, соответствующие ложноположительные и ложноотрицательные результаты приведены в Таблице 2. Общий показатель неудовлетворительных данных обследований Pap и TruScreen составил 0,6 %.

Абсолютное улучшение точечной оценки чувствительности к CIN 2/3 комбинированного теста (чувствительность 93 %) по сравнению с выполнением только цитологического мазка по Папаниколау (чувствительность 70 %) составило 24 % (95 % ДИ: 11-37;  $P = 0,002$ ) для значимости различий. Соответствующее относительное снижение ложноотрицательных результатов для CIN 2/3 определено на уровне 77 %. Абсолютное улучшение чувствительности к CIN 1 комбинированного теста (чувствительность 87 %) по сравнению с выполнением только цитологического мазка по Папаниколау (чувствительность 45 %) составило 42 % (95 % ДИ: 18-66;  $P = 0,002$ ) для значимости различий. Соответствующее относительное снижение ложноотрицательных результатов для CIN 1 – 76 %. Абсолютное уменьшение специфичности комбинированного теста (специфичность 80 %) по сравнению с выполнением только цитологического мазка по Папаниколау (специфичность 95 %) составило 15% (95% ДИ: 11-19;  $P < 0,001$ ) для значимости различий.

Отрицательное прогностическое значение (ОПЗ) скрининг-теста – это отношение верно классифицированных негативных результатов обследования ко всем полученным отрицательным результатам. Аналогичным образом, положительное прогностическое значение (ППЗ) скрининг-теста – это отношение верно классифицированных позитивных результатов обследования ко всем полученным положительным результатам. Оба показателя, а также чувствительность и специфичность диагностического

метода принципиально зависят от распространенности заболевания в популяции. Для патологии с низкой распространенностью, например CIN, ОПЗ будет стремиться к очень высоким значениям (>99 %) при любом типе теста. В таких случаях большинство отрицательных результатов диагностики являются истинными. ОПЗ и ППЗ зависят от частоты встречаемости заболевания в популяции, поэтому данные показатели невозможно оценить в рамках настоящего исследования вследствие обогащенного дизайна.

Диаграмма на Рисунке 2 показывает результаты обнаружения патологии CIN 2/3 и соответствующую рабочую характеристическую кривую (ROC-кривая) для данных цитологического исследования. ROC-кривая является наиболее совершенным методом оценки эффективности диагностического теста, поскольку она демонстрирует динамическое сравнение показателей чувствительности и специфичности при смещенном пороге определения результата обследования как «положительного». Цитологическая ROC-кривая получена от Американской ассоциации по определению политики в области здравоохранения (АНСРР) и исследовательского мета-анализа результатов цервикального мазка по Папаниколау<sup>2</sup>. Данная кривая демонстрирует эффективность стандартного Пар-исследования. Поскольку соотношение чувствительности и специфичности скорректировано, рабочая точка на ROC движется вдоль кривой. Результаты цитологического мазка по Папаниколау в данном исследовании демонстрируют повышенную эффективность метода по сравнению со стандартом Пар-теста: точки, отображающие результативность цервикального мазка в исследовании, располагаются выше, чем на стандартной кривой; при этом доверительные интервалы стандартную кривую не пересекают. По аналогии комбинированный TruScreen/Пар тест на кривой демонстрирует большую эффективность диагностики по сравнению со стандартным Пар-тестом. Однако соотношение чувствительности и специфичности для комбинированного теста скорректировано в сторону повышенной чувствительности и сниженной специфичности, что отображает позиция в верхнем секторе ROC-диаграммы.

### Обсуждение

Использование комбинации из двух тестов обеспечивает очень высокую общую чувствительность диагностической процедуры (более 90 % для CIN 2/3),

поскольку методика TruScreen дает второй шанс обнаружения поражений ДШМ, которые возможно были пропущены в ходе цитологического исследования. На практике сочетанное применение двух тестов позволит проводить раннюю диагностику и лечение заболевания (Рис. 3). При выявлении патологии на аппарате TruScreen пациенту можно сразу провести дальнейшую диагностику либо направить к узкому специалисту. Если в ходе обследования TruScreen поражений не обнаружено, отрицательный результат цервикального мазка по Папаниколау подтвердит нормальное состояние шейки матки. Однако при комбинированном применении тестов возрастание чувствительности приводит к снижению специфичности. Результаты исследования показывают, что диагностика с помощью двух тестов позволяет каждой женщине дать очень высокую гарантию отсутствия патологии шейки матки при наличии отрицательных данных обоих методов. Преимущества общей повышенной чувствительности диагностики с применением аппарата TruScreen позволяют проводить ранее и облегченное лечение. Но с точки зрения общественного здравоохранения также следует учитывать одновременный рост количества направлений на кольпоскопию и повышение стоимости диагностики вследствие проведения дополнительных процедур.

Кроме того, при диагностике патологий тяжелой степени с помощью только аппарата TruScreen наблюдается такая же чувствительность, как и в случае выполнения высококачественного цитологического мазка по Папаниколау даже с учетом соответствующей потери специфичности исследования. Этот результат свидетельствует о том, что TruScreen имеет потенциал к использованию в развивающихся странах мира с отсутствием организованных программ цитологического скрининга. Устройство является возможной альтернативой непосредственному визуальному осмотру (НВО), который выполняют после нанесения раствора уксусной кислоты в программах «обследования и лечения». После диагностики женщинам сразу же предлагают провести криотерапию или электрохирургическое петлевое иссечение. Результаты изучения эффективности НВО очень вариабельны и, по всей видимости, зависят от квалификации медицинского персонала клиники. На точность НВО могут оказывать влияние такие переменные факторы, как способ обучения медработников, внутрискрининговые вариации, усталость врача-диагноста, количество нанесенного раствора уксусной кислоты и время его выдержки<sup>9</sup>. В

отличие от этого, применение автоматизированного тестирования поможет минимизировать требования к подготовке оператора и способствовать стандартизации результатов. Необходимо проводить дальнейшие исследования по оценке сравнительной эффективности TruScreen и НВО в условиях ограниченной оснащенности медицинскими ресурсами.

В данном исследовании обследуемую популяцию обогатили пациентами кольпоскопической клиники, среди которых наблюдается повышенная распространенность основного заболевания. При изучении патологий с относительно низкой встречаемостью обогащение позволяет более точно определить чувствительность диагностического метода, поскольку в анализе участвует достаточное количество необходимых клинических случаев. Это возможно потому, что при наличии надежного эталонного стандарта расчеты чувствительности и специфичности не зависят от распространенности заболевания в популяции за исключением случаев, когда встречаемость патологии влияет на определение размера выборки. Тем не менее, использование несовершенного эталонного стандарта в обогащенном дизайне испытания может приводить к недооценке чувствительности и специфичности<sup>2,10</sup>. Гистологическое исследование является стандартом диагностики предопухолевых заболеваний шейки матки. Однако во время его проведения существует вариабельность субъективной экспертной оценки – однородность результатов варьирует среди всего спектра патологий CIN, при этом по сравнению с CIN I более высокая согласованность данных наблюдается при изучении нормальных тканей и CIN 2/3<sup>11,12</sup>. По этой причине с целью сохранения внутренней стабильности результатов в исследовании эталонным стандартом принято проведение диагностики одним гистологом-экспертом. Дизайн испытания предполагал оценку эффективности методик в условиях скрининга, поэтому были приняты меры, которые гарантировали одинаковое изучение предметных стекол с препаратами пациентов как общей популяции, так и пациентов кольпоскопической клиники.

В группе клинических случаев, классифицированных как «поражение ВПЧ/атипия», основную массу патологий, скорее всего, составляют инфицирование низкоонкогенными типами ВПЧ, а также реактивные или атрофические изменения. Поскольку вопрос о необходимости учета подобных случаев во время скрининга является несколько спорным, мы не включали данные пациентов в расчет

чувствительности диагностики, где в качестве единственной основы используются только гистологически подтвержденные поражения CIN.

В ходе исследования применяли классификацию результатов гистологии Бетесда 2001 года, которая была создана для сохранения однородности данных лабораторной диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений с одновременным повышением цитологической специфичности. Ключевая особенность системы Бетесда 2001 – субклассификация атипичных клеток плоского эпителия (ASC) на ASC-H (ASC – нельзя исключить тяжелую степень патологии) или ASC-US (ASC – неясного значения). Введение этих категорий позволяет провести дифференциацию методик ведения подобных пациентов: лечебные руководства рекомендуют для ASC-H безотлагательное проведение кольпоскопии, тогда как терапия ASC-US может включать повторное выполнение цитологического исследования, ВПЧ ДНК-тестирования или кольпоскопии<sup>13</sup>. Показатель неудовлетворительных данных Pap в исследовании зафиксирован на уровне 0,6 %. Для сравнения: общий аналогичный показатель в Программе скрининга патологий шейки матки системы медицинского обслуживания населения Великобритании 2000-2001 годов составил 9,6 %<sup>14</sup>, что, по всей видимости, отражает высокое качество цитологических образцов и анализа в данном исследовании. Показатель неудовлетворительного обследования с помощью аппарата TruScreen также зафиксирован на уровне 0,6 %. Программное обеспечение TruScreen считает диагностику несостоятельной, если проведено исследование недостаточного количества точек на тканях шейки матки. Однако следует отметить, что при обычном клиническом использовании данные TruScreen не шифруются на выходе и в случае неудовлетворительных результатов оператор может сразу же повторить диагностику.

Потенциальный недостаток нашего исследования – применение общепринятых методов цитологической диагностики вместо новых жидкостных технологий. Впрочем, использование высококачественных стандартных мазков в условиях надлежащего контроля, скорее всего, позволило нивелировать какие-либо отрицательные влияния на результат диагностики. В ходе недавнего обзора методики жидкостной цитологии установлено, что данный метод имеет свойство значительно снижать количество некачественно выполненных мазков. Но при этом не зафиксировано увеличения показателей

выявления CIN тяжелой степени<sup>15</sup>. Низкий показатель несостоятельных цитологических анализов в нашем исследовании подтверждает высокое качество забора биологического материала.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что TruScreen является перспективным дополнительным методом скрининговой диагностики в сочетании с тестом цервикальной цитологии. TruScreen и цитологический мазок по Папаниколау задействуют различные технологии анализа; автоматизированный прибор в условиях *in vivo* проводит стимуляцию и измерение ответной реакции тканей, в то время как цитологическое исследование предполагает анализ патологических изменений клеток *in vitro*. Типы CIN, которые возможно выявить при помощи отдельного использования TruScreen и цитологии, совпадают только частично. Поэтому во время комбинированного применения этих технологий можно обнаружить практически все виды патологий CIN.

#### **Благодарность**

Выражаем благодарность лабораториям Douglass Hanly Moir, Сидней, за проведение цитологических

исследований; Саше Маканш (Sacha Macansh), Меган Смит (Megan Smith) и сотрудникам компании «Полартекникс» за оказание клинической и технической поддержки; Гиллу Уолесс (Gill Wallace) за согласование гистологических заключений; Джулии Ли (Jules Lee) за согласование цитологических заключений; врачам-клиницистам за выполнение цитологических мазков по Папаниколау, кольпоскопии и диагностики при помощи аппарата TruScreen: Нарендре Пайсал (Narendra Pisal), Хизеру Эванс (Heather Evans), Карлу Чоу (Carl Chow) и Тони Холингворпу (Tony Hollingsworth) из больниц Уитингтона и Виппс Кросс, Лондон; Крису Далримпли (Chris Dalrymple) из Королевского госпиталя для женщин и детей имени принца Альфреда, Сидней; Невиллю Хакеру (Neville Hacker) и Михаелю Чемпиону (Michael Champion) из Королевского госпиталя для женщин, Сидней; Эдиту Вайсбергу (Edith Weisberg) и Линн Врей (Lynne Wray) из Ассоциации планирования семьи, Сидней; а также следующим практикующим врачам Сиднея: Михаелю Чемпиону (Michael Champion), Габриелю Касперу (Gabrielle Casper), Крису Далримплу (Chris Dalrymple), Михаелю Фортуну (Michael Fortune), Дэвиду Итзковицу (David Itzkowic) и Ричарду Рейду (Richard Reid).



Таблица 1. Классификация статусов шейки матки, определенных с помощью различных методов скрининга

Количество правильно определенных случаев (%)

Контрольный диагноз <sup>a</sup>	Количество в популяции			
		TruScreen	Pap	TruScreen/Pap
CIN 2/3	54	38 (70 %)	37 (69 %)	50 (93 %)
CIN 1	30	20 (67 %)	13 (43 %)	26 (87 %)
Поражение ВПЧ\атипия	152	100 (66 %)	145 (95 %)	98 (64 %)
Норма	415	338 (81 %)	396 (95 %)	332 (80 %)

CIN, цервикальная интраэпителиальная неоплазия

<sup>a</sup> Систему гистологической классификации CIN 1-3 применяли в качестве стандартного эталона, поскольку классификация LSIL включает доброкачественные изменения, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией, которые аппарат TruScreen не фиксирует, как патологию. По этой причине в категорию отклонений от нормы данного исследования включены только подтвержденные предраковые изменения.

Таблица 2. Чувствительность, специфичность, ложноположительные и ложноотрицательные результаты каждого метода скрининга

	TruScreen	Pap	TruScreen/Pap
Чувствительность к CIN 2/3	70 % (ДИ 67—74)	69 % (ДИ 65-72)	93 % (ДИ: 91-95)
Соответствующий ложноотрицательный результат для CIN 2/3	30 %	31 %	7 %
Чувствительность к CIN 1	67 % (ДИ 63—70)	45 % <sup>b</sup> (ДИ 41-49)	87 % (ДИ: 84-89)
Соответствующий ложноотрицательный результат для CIN 1	33 %	55 % <sup>b</sup>	13 %
Специфичность для показателя нормы	81 % (ДИ 78-84)	95 % (ДИ: 94—96)	80 % (ДИ: 76-84)
Соответствующий ложноположительный результат для нормы	19 %	5 %	20 %

<sup>a</sup>CIN 1/4 цервикальная интраэпителиальная неоплазия; ДИ = 95 % доверительный интервал.

<sup>b</sup>В данной гистологической категории один результат цитологического мазка по Папаниколау был неудовлетворительным. В анализе чувствительности Pap-теста и расчете показателя ложноотрицательной диагностики данный случай не учитывался. Однако данный результат включен в анализ комбинированного теста, где показатели аппарата TruScreen этой пациентки демонстрировали результат сочетанной диагностики.

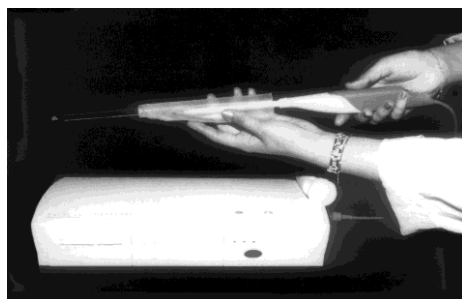


Рис. 1. Оптоэлектронный прибор TrueScreen для работы в режиме реального времени. Система TrueScreen состоит из переносного корпуса, наконечника и одноразового сенсора. На фотографии изображен процесс присоединения сенсора к наконечнику.

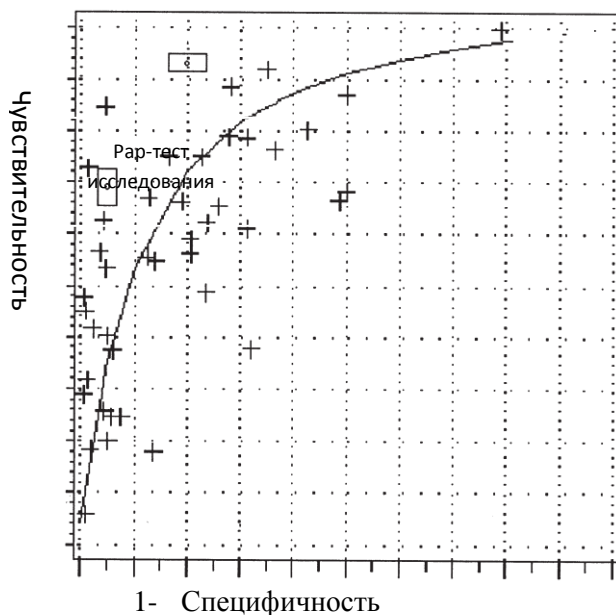
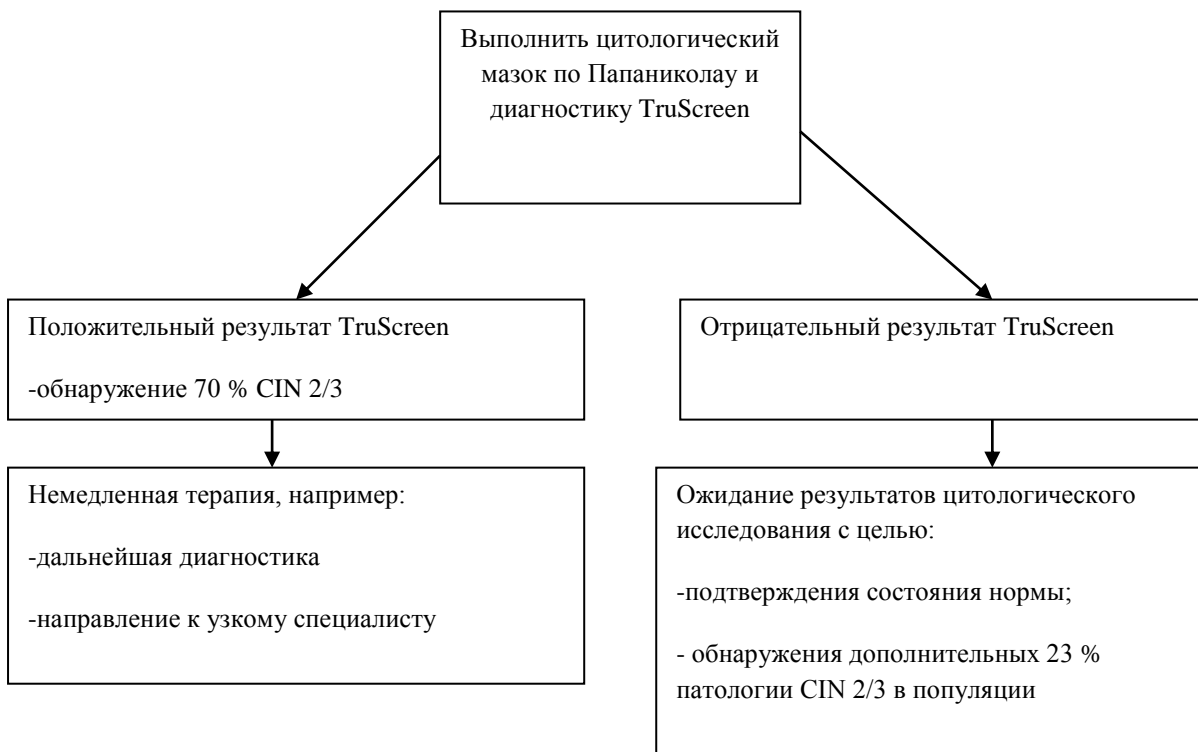


Рис.2. Итоговая ROC-кривая исследований цитологических мазков по Папаниколау, демонстрирующая диагностический порог патологии CIN 2/3 в отчете АНСР. Поскольку соотношение чувствительности и специфичности скорректировано, рабочая точка на ROC движется вдоль кривой. Также показаны индивидуальные результаты исследования, которые включены в мета-анализ данных Рар-тестов АНСР. Точечные оценки и диаграммы 95 % доверительных интервалов цитологических мазков по Папаниколау исследования, а также результаты комбинированного теста приведены для сравнения.



**Общий показатель обнаружения патологии (чувствительность) комбинированного теста = 93 %**

Рис. 3. Вариант протокола ведения пациента при сочетанном выполнении цитологического мазка по Папаниколау и диагностики TruScreen.