



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

1 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

1. Название отчета	ВПЧ-ориентированный скрининг
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Бейсахметов Еркнат, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения ЦЭиОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	НАО «Фонд социального медицинского страхования»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	-
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	-

Краткая информация о технологии (структурированная)

Пап-тест - это процедура сбора клеток с поверхности шейки матки и влагалища. Кусочком ваты, щеткой или небольшой деревянной палочкой осторожно соскребают мазок с шейки матки и влагалища. Клетки исследуют под микроскопом, на предмет наличия аномальных изменений. Эта процедура также называется мазком Папаниколау.

Тест на ВПЧ - это лабораторный тест, который используется для проверки ДНК или РНК на наличие определенных типов инфекции ВПЧ. Материалы собираются из шейки матки, проверяются на предмет инфекции, вызванной ВПЧ, который ассоциирован с развитием рака шейки матки. Этот тест может быть выполнен с использованием образца клеток, взятых во время выполнения теста по Папаниколау.

Резюме (результат экспертизы)

Проведенные исследование по оценке эффективности скрининга шейки матки показали преобладающую эффективность теста на ВПЧ в сравнении с цитологическим методом, с высокой чувствительностью и большим количеством определенных ВПЧ и с большим интервалом между скринингами

Тест на ВПЧ является экономически более эффективным методом скрининга шейки матки. В соответствии с международными рекомендациями, тест на ВПЧ предпочтительнее, чем цитологический тест при достаточных ресурсах для проведения скрининга.

Список аббревиатур и сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПЧ – вирус папилломы человека

НШМ – неоплазия шейки матки



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

2 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

Пап тест – Папаниколлау тест

РШМ – рак шейки матки

СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита

ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия

ЦИН 2+ – цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-3 степени

CADTH – Канадское агентство по лекарствам и технологиям в области здравоохранения

CDC – Центр по контролю и профилактике заболеваний

VIA – визуального осмотра с уксусной кислотой

1. Цель отчета

Оценить и сравнить клиническую эффективность скрининга ВПЧ и скрининга Папаниколау.

2. Описание проблемы

2.1. Эпидемиологические данные, бремя заболевания (заболеваемость, распространенность и т.д.) в мире, в Казахстане

ВПЧ расшифровывается как вирус папилломы человека. Это самая распространенная инфекция, передающаяся половым путем. ВПЧ обычно безвреден и элиминируется сам по себе, но некоторые типы могут привести к раку или остроконечным кондиломам. В 2018 году было зарегистрировано около 43 миллионов случаев заражения ВПЧ, многие из которых наблюдались среди людей в возрасте от 20 до 29 лет.¹

Заражение ВПЧ может происходить при вагинальном, анальном или оральном сексе. Чаще всего он передается при вагинальном или анальном сексе. ВПЧ может передаваться, даже если у инфицированного человека нет признаков или симптомов инфекции.²

Любой, кто ведет половую жизнь, может заразиться ВПЧ, даже при половом контакте с одним, постоянным партнером. Симптомы могут развиваться спустя годы после полового акта с инфицированным человеком. Из-за этого сложно определить, момент первого заражения.²

ВПЧ способен вызывать рак шейки матки и другие виды рака, включая рак вульвы, влагалища, полового члена или заднего прохода. Он также может вызвать рак задней стенки глотки, в том числе основания языка и миндалин (так называемый рак ротоглотки). Часто после заражения ВПЧ для развития рака требуются годы, даже десятилетия.³

Невозможно предугадать, у кого из ВПЧ инфицированных, разовьется рак или другие проблемы со здоровьем. Люди со слабой иммунной системой (в том числе с ВИЧ / СПИДом) могут быть менее способны бороться с ВПЧ. У них также может быть больше шансов получить проблемы со здоровьем из-за ВПЧ.

¹ Std facts - human papillomavirus (hpv). (2021, January 19). Retrieved March 17, 2021, from <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>

² Human papillomavirus (hpv) and cervical cancer. (n.d.). Retrieved March 17, 2021, from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

³ Human papillomavirus (HPV). (n.d.). Retrieved March 17, 2021, from <https://www.nhs.uk/conditions/human-papilloma-virus-hpv/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

3 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

Согласно данным ВОЗ, рак шейки матки (далее – РШМ) в мире занимает четвертое место по распространенности, в то время как в Казахстане второе. На момент начала 2019 года, РШМ заболели 1830 женщин, из них умерли 600 женщин. В Казахстане по статистике за 5 лет отмечается рост заболеваемости рака шейки матки на 22 %. ⁴

Полной защиты от ВПЧ не существует, но есть вещи, которые могут помочь в профилактике заражения. Презервативы могут помочь защитить от ВПЧ, но они не покрывают всю кожу вокруг гениталий, поэтому полной защиты не происходит.

Вакцина против ВПЧ защищает от типов ВПЧ, вызывающих в большинстве случаев остроконечные кондиломы и рак шейки матки, а также некоторые другие виды рака. Вакцина не защищает от всех типов ВПЧ.

2.2. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ограничения)

Два скрининговых теста могут помочь предотвратить рак шейки матки или обнаружить его на ранней стадии: ⁵

Пап-тест (или мазок Папаниколау) выявляет предраковые заболевания, клеточные изменения шейки матки, которые могут стать раком шейки матки, если их не лечить надлежащим образом. Пап-тест - это процедура сбора клеток с поверхности шейки матки и влагалища. Кусочком ваты, щеткой или небольшой деревянной палочкой осторожно соскребают мазок с шейки матки и влагалища. Клетки исследуют под микроскопом, на предмет наличия аномальных изменений. Эта процедура также называется мазком Папаниколау. Был разработан новый метод сбора и просмотра клеток, при котором клетки помещаются в жидкость перед помещением на предметное стекло. Неизвестно, будет ли новый метод работать лучше, чем стандартный метод, для снижения количества смертей от рака шейки матки. ⁶

Тест на ВПЧ направлен на обнаружение вируса (вирус папилломы человека), который может вызывать эти клеточные изменения. ⁴ Тест на ВПЧ - это лабораторный тест, который используется для проверки ДНК или РНК на наличие определенных типов инфекции ВПЧ. Клетки собираются из шейки матки, проверяются на предмет инфекции, вызванной ВПЧ, который ассоциирован с развитием рака шейки матки. Этот тест может быть выполнен с использованием образца клеток, взятых во время выполнения теста по Папаниколау. Также данный тест может быть проведен, если результаты мазка Папаниколау показывают определенные аномальные клетки шейки матки. Когда и тест на ВПЧ, и тест Папаниколау выполняются с использованием клеток из образца, взятого во время теста Папаниколау, это называется котестом Пап / ВПЧ. ⁵

⁴ Вирус папилломы человека и рак шейки матки. Роль вакцинации: Аналитическая записка (policy brief// Бердыбекова Раушан Рахимбековна, Искакова Альмира Талгатовна// Нур-Султан: Республиканский центр развития здравоохранения, 2020

⁵ What should i know about cervical cancer screening?. CDC. (2021, January 12). Retrieved March 17, 2021, from [https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm#:~:text=The%20Pap%20test%20\(or%20Pap,can%20Ocause%20these%20cell%20changes](https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm#:~:text=The%20Pap%20test%20(or%20Pap,can%20Ocause%20these%20cell%20changes).

⁶ Cervical cancer screening (pdq®)—patient version. (n.d.). Retrieved March 17, 2021, from https://www.cancer.gov/types/cervical/patient/cervical-screening-pdq#section/_20



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

4 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

Согласно данных Американского колледжа акушеров и гинекологов, для теста на ВПЧ образец проверяется на наличие 13–14 наиболее распространенных типов ВПЧ высокого риска.⁷

3. Клинический обзор

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “HPV screening”, “cervical cancer screening”, “Pap-test”, “HPV test”, “HPV test compared to Pap-smear”. Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2021 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, без ограничения по дизайну исследований. Было найдено 12 исследования, после предварительного анализа абстрактов было выбрано 6 (два систематических обзора, один Кокрейновский обзор, одно РКИ, исследование случай-контроль и анкетное исследование). Дополнительно были проанализированы международные рекомендации.

3.1. Результаты по клинической эффективности и безопасности, сравнительный анализ.

1) Целью систематического обзора Perison et al., (2013), была оценка эффективности скрининга для снижения смертности и заболеваемости раком шейки матки, также определение оптимального возраста и частоты скрининга.

Авторы провели поиск в MEDLINE, Embase и Cochrane Central с 1995 по 2012 год на предмет соответствующих рандомизированных контролируемых испытаний и наблюдательных исследований. Авторы использовали метод PICO для стратегии поиска. В частности, популяция – женщина в возрасте от 15 до 70 лет, прошедших скрининг с использованием стандартной цитологии, вмешательство – тест на ВПЧ и Пап-тест в сравнении без скрининга, результат – эффективность теста.

Из 15 145 отобранных ссылок было включено 24 исследования; Также были включены пять более ранних исследований, включенных в обзор Целевой группы профилактических служб США. Рандомизированное контролируемое исследование в Индии показало, что даже один скрининговый тест на протяжении всей жизни значительно снижает риск смертности и заболеваемость распространенным раком шейки матки по сравнению с отсутствием скрининга (смертность: ОР 0.65, 95% доверительный интервал 0.47 – 0.90; заболеваемость: ОР 0.56, 95% доверительный интервал 0.42 – 0.75). Цитологический скрининг оказался полезным в когортном исследовании, которое показало, что тестирование значительно снижает риск диагностирования инвазивного рака шейки матки по сравнению с отсутствием скрининга (отношение рисков 0.38; 95% доверительный интервал 0.23 – 0.63). Объединенные данные десятка исследований случай

⁷ Cervical cancer screening. (n.d.). Retrieved March 17, 2021, from <https://www.acog.org/womens-health/faqs/cervical-cancer-screening#:~:text=Women%20aged%2021%E2%80%9329%20years,test%20alone%20every%203%20years.>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

5 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

– контроль также указали на значительный защитный эффект цитологического скрининга (отношение шансов 0,35; 95% доверительный интервал 0,30, 0,41). В этом обзоре не было обнаружено убедительных доказательств для определения оптимального возраста для начала и окончания скрининга шейки матки или для определения того, как часто проводить скрининг; однако имеющиеся данные указывают на наличие значительного защитного эффекта при скрининге женщин 30 лет и старше и с интервалами до пяти лет.

Имеющиеся данные подтверждают вывод о том, что скрининг шейки матки обладает защитными преимуществами и связан со снижением частоты инвазивного рака шейки матки и смертности от рака шейки матки.⁸ (Уровень доказательности – А)

2) В исследовании Mustafa et al., (2015), в целях поддержки рекомендаций ВОЗ, был проведен систематический обзор для сравнения точности теста на ВПЧ, цитологии (мазок из шейки матки) и невооруженного визуального осмотра с уксусной кислотой (далее – VIA).

Был проведен поиск доказательств в базах данных PubMed, Medline и EMBASE. Авторы использовали метод PICO для стратегии поиска. В частности, популяция – женщина старше 18, ранее не диагностированные с неоплазией шейки матки (далее – НШМ), вмешательство – тест на ВПЧ, Пап-тест и VIA, вмешательство – сравнения между тестами, результат – точность теста. Критерием отбора были исследования где участвовали не менее 100 небеременных женщин.

После исключения статей, которые не были релевантными, было включено 32 исследования. Из них 18 были проведены в странах с низким и средним уровнем доходов, и большинство исследований проводилось на женщинах в возрасте 25–65 лет с неизвестным ВИЧ-статусом.

При сравнении ВПЧ теста и VIA, объединенные оценки чувствительности и специфичности ВПЧ составили 0,95 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,84–0,98) и 0,84 (95% ДИ 0,72–0,91) соответственно. Объединенные оценки чувствительности и специфичности VIA составили 0,69 (95% ДИ 0,54–0,81) и 0,87 (95% ДИ 0,79–0,92), соответственно.

При сравнении VIA и мазка из шейки матки, объединенные оценки чувствительности и специфичности VIA составили 0,77 (95% ДИ 0,66–0,85) и 0,82 (95% ДИ 0,67–0,91), соответственно. Объединенные оценки чувствительности и специфичности мазка из шейки матки составили 0,84 (95% ДИ 0,76–0,90) и 0,88 (95% ДИ 0,79–0,93), соответственно.

Были объединены одиннадцать исследований тестов на ВПЧ и мазков из шейки матки, в которых приняли участие 39 050 человек. Объединенные оценки чувствительности и специфичности ВПЧ составили 0,94 (95% ДИ 0,89–0,97) и 0,90 (95% ДИ 0,86–0,93) соответственно. Объединенные оценки чувствительности и специфичности мазка из шейки матки составили 0,70 (95% ДИ 0,57–0,80) и 0,95 (95% ДИ 0,92–0,97), соответственно.

⁸ Peirson, L., Fitzpatrick-Lewis, D., Ciliska, D., & Warren, R. (2013). Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 2, 35. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-35>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

6 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

Данные о точности теста на ВПЧ были объединены из 15 исследований, в которых приняли участие 45 783 человека. Объединенные оценки чувствительности и специфичности ВПЧ составили 0,94 (95% ДИ 0,89–0,97) и 0,88 (95% ДИ 0,84–0,92), соответственно.

Результаты свидетельствовали о том, что тест на ВПЧ имеет высокий уровень чувствительности по сравнению с остальными методами, однако специфичность ниже, но не на критичные значения.⁹ (Уровень доказательности – А)

3) В последующем, Ronco et al., (2014) проанализировали четыре рандомизированных контрольных исследования, проведенные в Европе, для оценки относительной эффективности скрининга на основе ВПЧ по сравнению с цитологическим скринингом для профилактики инвазивного рака у женщин.

176 464 женщины в возрасте 20-64 лет были случайным образом распределены для скрининга на основе HPV (экспериментальная группа) или цитологического исследования (контрольная группа) в Швеции (Swedescreen), Нидерландах (POBASCAM), Англии (ARTISTIC) и Италии (NTCC). Авторы наблюдали за этими женщинами в среднем 6,5 лет (1 214 415 человеко-лет) и идентифицировали 107 инвазивных карцином шейки матки путем связывания со скрининговыми, патологическими и онкологическими реестрами, путем скрытого обзора гистологических образцов или на основе отчетов.

Выявление инвазивной карциномы шейки матки было схожим между методами скрининга в течение первых 2,5 лет наблюдения (0.79, 95% ДИ (0.46-1.36), но впоследствии было значительно ниже в гистологической группе (0.45, 95% ДИ (0.25-0.81)). 11 из 19 раковых заболеваний, выявленных в гистологической группе во время последующего наблюдения, были положительными на ВПЧ на исходном уровне. За все время наблюдения, самый низкий коэффициент был у женщин в возрасте 30-34 лет (0.36, 95% ДИ (0.14 – 0.94)).

Авторы утверждают, что скрининг на основе ВПЧ обеспечивает на 60-70% большую защиту от инвазивной карциномы шейки матки по сравнению с цитологическим исследованием. Данные крупномасштабных рандомизированных исследований поддерживают начало скрининга на ВПЧ с 30 лет и увеличение интервалов между скринингами как минимум до 5 лет.¹⁰ (Уровень доказательности – В)

4) В крупном Датском исследовании внедрение скрининга рака шейки матки, Thomsen et al., (2020), сравнили эффективность определения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (далее - ЦИН) ВПЧ тестом и цитологическим методом.

⁹ Mustafa, R. A., Santesso, N., Khatib, R., Mustafa, A. A., Wiercioch, W., Kehar, R., ... Schünemann, H. J. (2015). Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 132(3), 259–265. doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.024

¹⁰ Ronco, G., Dillner, J., Elfström, K. M., Tunesi, S., Snijders, P. J., Arbyn, M., Kitchener, H., Segnan, N., Gilham, C., Giorgi-Rossi, P., Berkhof, J., Peto, J., Meijer, C. J., & International HPV screening working group (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 383(9916), 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

7 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

Данная программа была реализована в госпитале Лиллебаельт, отделение патологии, Вайле, Дания. В зависимости от района проживания женщины в возрасте 30–59 лет были обследованы либо тестированием на ВПЧ (с генотипированием ВПЧ 16/18), либо цитологическим исследованием (с сортировкой ВПЧ на предмет незначительных отклонений). Анализ включает женщин, приглашенных или прошедших обследование в период с мая 2017 г. по май 2018 г. (приглашенные: n = 35 081; обследованные: n = 28 352) с последующим наблюдением в течение 6 месяцев.

Согласно результатам, направление на кольпоскопию было более распространено в группе HPV-, чем в группе цитологии (3,8% против 2,1%; ОР 1,88, 95% ДИ, 1,63–2,17). Больше случаев ЦИН3 + было обнаружено в группе ВПЧ, чем в группе цитологии (1,0% против 0,7%, ОР= 1,47; 95% ДИ 1,13–1,91).

Авторы утверждают, участие в скрининге на основе ВПЧ и цитологии не различались. Однако, скрининг на основе ВПЧ выявил больше случаев ЦИН 3+, но в этом начальном раунде скрининга также было проведено больше кольпоскопий, чем при скрининге на основе цитологии.¹¹ (Уровень доказательности – С)

5) Тестирование на вирус папилломы человека путем самостоятельного взятия пробы и анализа мочи может быть альтернативой тесту Папаниколау (мазок Папаниколау) для скрининга на рак шейки матки (ССS) и может повысить соблюдение и приверженность к нему. Настоящее исследование было направлено на изучение удовлетворенности и предпочтений корейских женщин в отношении методов скрининга шейки матки.

В общей сложности 732 женщины в возрасте от 20 до 69 лет ответили на анкету, предназначенную для изучения ощущаемой удовлетворенности женщин тремя методами: мазок Папаниколау, тест на ВПЧ (самостоятельный отбор) и анализ мочи.

Общее удовлетворение было значительно выше как при тесте на ВПЧ, так и при отборе проб мочи, чем при анализе Папаниколау (ОР = 2,01; 95% ДИ (1,48–3,00) и ОР = 2,47; 95% ДИ = 1,75–3,48 соответственно). Психологические расстройства, включая смущение, боль, беспокойство, дискомфорт и стресс, при самостоятельном взятии проб и анализе мочи были значительно ниже, чем при мазке Папаниколау. Сообщили о предпочтении самостоятельной выборки в следующем раунде скрининга 52% участников.

Корейские женщины чаще сообщали о том, что они удовлетворены альтернативными методами для скрининга рака шейки матки по сравнению с мазком Папаниколау.¹² (Уровень доказательности – С)

¹¹ Thomsen, L. T., Kjær, S. K., Munk, C., Frederiksen, K., Ørnkov, D., & Waldstrøm, M. (2020). Clinical Performance of Human Papillomavirus (HPV) Testing versus Cytology for Cervical Cancer Screening: Results of a Large Danish Implementation Study. *Clinical epidemiology*, 12, 203–213. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S243546>

¹² Shin, H. Y., Lee, B., Hwang, S. H., Lee, D. O., Sung, N. Y., Park, J. Y., & Jun, J. K. (2019). Evaluation of satisfaction with three different cervical cancer screening modalities: clinician-collected Pap test vs. HPV test by self-sampling vs. HPV test by urine sampling. *Journal of gynecologic oncology*, 30(5), e76. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e76>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

8 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

6) В Какрейнновской библиотеке было найдено исследование, оценивающее диагностическую точность тестирования на ВПЧ для ЦИН второй степени или выше, у женщин, участвующих в первичном скрининге на рак шейки матки. Авторы провели систематический поиск в литературе статей в MEDLINE и Embase (с 1992 по ноябрь 2015г.). В общей сложности 40 исследований были включены в данное исследование, в которых приняли участие более 140 000 женщин в возрасте от 20 до 70 лет.

Согласно результатам, для ЦИН 3-ей степени чувствительность для ВПЧ теста, Пап теста и анализа мочи составили 89,9%, 62,5% и 72,9% соответственно, а общие оценки специфичности составили 89,9%, 96,6% и 90,3% соответственно. Относительная чувствительность ВПЧ теста по сравнению с Пап тестом для ЦИН 3+ составила 1,46 (95% ДИ: от 1,12 до 1,91), а относительная специфичность 0,95 (95% ДИ: от 0,93 до 0,97). Относительная чувствительность ВПЧ теста по сравнению с анализом мочи для ЦИН 3+ составляла 1,17 (95% ДИ: от 1,07 до 1,28), а относительная специфичность 0,96 (95% ДИ: от 0,95 до 0,97).

В заключении авторы утверждают, что тесты на ВПЧ с меньшей вероятностью пропустят случаи ЦИН 2+ и ЦИН 3+, эти тесты действительно приводят к большему количеству ненужных обращений. Однако отрицательный результат теста на ВПЧ более точны, чем отрицательный цитологический тест, поскольку цитологический тест имеет больше шансов быть ложноотрицательным, что может привести к задержкам в получении соответствующего лечения.¹³ (Уровень доказательности – А)

Был проведен анализ международных рекомендаций:

1. Экспертная панель ВОЗ предлагает:¹⁴

- Использовать стратегию скрининга с помощью теста на ВПЧ и лечения вместо стратегии скрининга с помощью VIA и лечения. В условиях ограниченных ресурсов, где скрининг с помощью теста на ВПЧ невозможен, панель предлагает стратегию скрининга с помощью VIA и лечения
- Использовать стратегию скрининга с тестом на ВПЧ и лечением, вместо стратегии скрининга с цитологическим исследованием с последующей кольпоскопией (с биопсией или без) и лечением. Однако в странах, где уже существует соответствующая / высококачественная стратегия скрининга с цитологией с последующей кольпоскопией, можно использовать либо тест на ВПЧ, либо цитологию с последующей кольпоскопией.

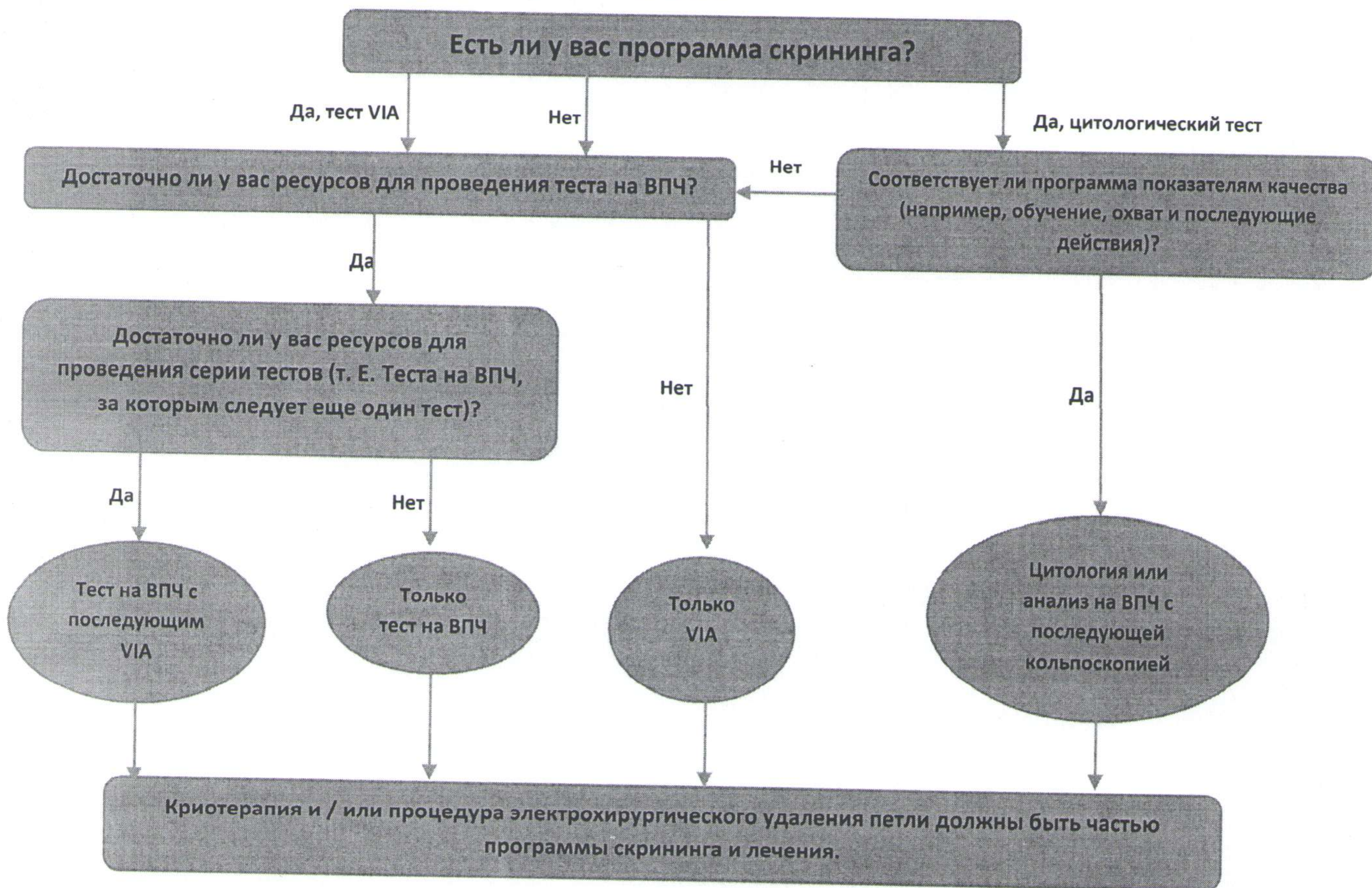
¹³ Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PPL, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevidis E, Arbyn M. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD008587. DOI: 10.1002/14651858.CD008587.pub2. Accessed 18 March 2021.

¹⁴ W. (2019, April 29). Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Retrieved March 18, 2021, from https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/



- Использовать стратегию скрининга с VIA и лечения, вместо стратегии скрининга с цитологическим исследованием с последующей кольпоскопией (с биопсией или без) и лечением.
- Использовать стратегию скрининга с тестом на ВПЧ с последующим VIA и лечением, вместо стратегии скрининга с цитологическим исследованием с последующей кольпоскопией (с биопсией или без) и лечением.

Схема принятия решений ВОЗ¹³



2. Рекомендация CDC разделенный по возвратам пациентов⁴

От 21 до 29 лет

Сдать мазок Папаниколау в возрасте 21 года. Если результат мазка Папаниколау нормальный, врач может рекомендовать подождать три года до следующего теста Папаниколау.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

10 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

От 30 до 65 лет

Необходимо проконсультироваться с врачом, для определения подходящего типа тестирования:

Только мазок Папаниколау. Если результат нормальный, врач может рекомендовать, подождать три года до следующего мазка Папаниколау.

Только тест на ВПЧ. Это называется первичным тестированием на ВПЧ. Если результат нормальный, врач может рекомендовать, что можно подождать пять лет до следующего скринингового теста.

Тест на ВПЧ вместе с мазком Папаниколау. Это называется совместным тестированием. Если оба результата в норме, врач может сказать, что можно подождать пять лет до следующего скринингового теста.

Старше 65 лет

Врач может сказать, что больше не нужно проходить обследование, если:

У пациента были нормальные результаты скрининговых тестов в течение нескольких лет, или пациенту удалили шейку матки в рамках тотальной гистерэктомии по поводу незлокачественных состояний, таких как миома.

3. Рекомендация Канадского агентства по лекарствам и технологиям в области здравоохранения (далее - CADTH) ¹⁵

CADTH рекомендует всем юрисдикциям принять или продолжить надежный программный популяционный скрининг рака шейки матки, но не рекомендует конкретный тип теста.

CADTH рекомендует, чтобы, если юрисдикция решила заменить цитологию тестированием на ВПЧ в качестве основного теста для программного скрининга рака шейки матки, подходящими для скрининга были женщины в возрасте от 25 до 69 лет, с пятилетним интервалом тестирования. Скрининг на ВПЧ должен проводиться с помощью теста с возможностью генотипирования.

4. Экономический обзор

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “HPV screening cost effectiveness”, “Pap test cost effectiveness”, “Cost efficiency”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2011 по 2021 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, без ограничения по дизайну исследований. Было найдено три исследования, однако после анализа абстрактов в данный отчет было включено два исследования.

¹⁵ HPV Testing for Primary Cervical Cancer Screening: Recommendations Report [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar. (CADTH Optimal Use Report, No. 7.1c.) Summary of Recommendation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543309/>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

11 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки)

1) Национальный институт рака Таиланда (2017), провели сравнительное исследование стоимости и преимуществ различных стратегий скрининга рака шейки матки, включающих первичное генотипирование ВПЧ 16/18, только тестирование на ВПЧ и цитологию для выявления ЦИН 2+.

Модель Маркова была использована для моделирования когорты из 100 000 гипотетических женщин в возрасте 30–65 лет. Сравнимые стратегии включают генотипирование ВПЧ 16/18 с помощью рефлексорной цитологии, только тестирование на ВПЧ с последующей кольпоскопией, стандартную цитологию Папаниколау. Интервал скрининга составлял 5 лет. Основные исходы были определены как количество случаев CIN2 + и стоимость скрининга на 100 000 женщин в течение 35 лет.

Прогнозы модели показали, что наиболее рентабельной стратегией является только тестирование на ВПЧ за счет снижения затрат, а также увеличения частоты обнаружения CIN2 +. Он выявляет больше на 130 случаев и снижает затраты на 1 394 441 доллар США на 100 000 женщин, прошедших скрининг, по сравнению с генотипированием на ВПЧ 16/18. По сравнению с цитологией, тестирование на ВПЧ снижает стоимость на 1 523 011 долларов США и выявляет на 506 случаев больше ЦИН2 +.

Авторы утверждают, что внедрение тестирования на ВПЧ в качестве первичного скрининга рака шейки матки является наиболее затратной эффективной в сравнении с альтернативными методами для плательщиков Таиланда.¹⁶

2) Aarnio et al., (2020) провели анализ экономической эффективности тестирования на ВПЧ по сравнению с цитологическим исследованием мазка Папаниколау для выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 или более степени (ЦИН 2+).

Анализ экономической эффективности был проведен на основе данных ранее опубликованного рандомизированного клинического исследования с участием 36 390 женщин в возрасте 30–49 лет. Участники были рандомизированы на две группы, тестирования на ВПЧ (n = 17 997, группа самостоятельного отбора образцов на ВПЧ), и мазков Папаниколау для цитологического анализа (n = 18 393, группа мазков Папаниколау).

Самостоятельный отбор образцов для тестирования на ВПЧ выявил на 1633 женщин больше случаев ВПЧ чем цитологический тест и на 107 больше гистологический диагностированных ЦИН 2+ при более низкой стоимости по сравнению с мазками Папаниколау. Общие затраты на тест ВПЧ был ниже на 553326 евро в сравнении с мазком Папаникалау (229446 евро и 782772 евро соответственно).

Авторы утверждают, что тест на ВПЧ при меньших затратах выявил больше случаев ВПЧ и ЦИН 2+.¹⁷

¹⁶ Termrungruanglert, W., Khemapech, N., Tantitamit, T., Sangrajrang, S., Havanond, P., & Laowahutanont, P. (2017). Cost-effectiveness analysis study of HPV testing as a primary cervical cancer screening in Thailand. *Gynecologic oncology reports*, 22, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.09.007>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

12 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

5. Обсуждение (критическая оценка исследований, обсуждение релевантности, ограничения исследования)

Согласно данным о клинической эффективности скрининг шейки матки обладает защитными преимуществами и связан со снижением частоты инвазивного рака шейки матки и смертности (уровень доказательности – А). В частности, тест на ВПЧ по нескольким исследованиям показал более высокие уровни чувствительности по сравнению с Пап тестом, 0,90 и 0,74 соответственно (уровень доказательности – А). Более того, скрининг на основе ВПЧ обеспечивает на 60-70% большую защиту от инвазивной карциномы шейки матки по сравнению с цитологическим исследованием. Несколько исследований утверждают, что скрининг на рак шейки матки методом ВПЧ должен начинаться в 30 летнем возрасте (уровень доказательности – В). Датское исследование контроль-случай показало, что тест на ВПЧ определяет больше случаев ЦИН 2+ степени (уровень доказательности – С). Согласно Кокрейновскому обзору, отрицательные результаты теста на ВПЧ более точны, чем отрицательный цитологический тест, поскольку цитологический тест имеет больше шансов быть ложноотрицательным (уровень доказательности – А).

Более того, согласно международной рекомендации, интервал между тестированием выше во время теста ВПЧ (5 лет), нежели во время Пап теста (1-3 года). Согласно рекомендации ВОЗ, стратегию скрининга с тестом на ВПЧ и лечением, предпочтительнее стратегии скрининга с цитологическим исследованием, если достаточно количество ресурсов на проведения скрининга. САДТН утверждают что в скрининге должны участвовать женщины в возрасте от 25 до 69 лет.

Анализ экономической эффективности показал, что тест на ВПЧ при меньших затратах определяет большее количество ВПЧ и большее гистологический диагностированных ЦИН 2+

¹⁷ Aarnio, R., Östensson, E., Olovsson, M. et al. Cost-effectiveness analysis of repeated self-sampling for HPV testing in primary cervical screening: a randomized study. BMC Cancer 20, 645 (2020).
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07085-9>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№370 от 26.03.2021

13 из 13

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

6. Выводы

1. Проведенные исследование по оценке эффективности скрининга шейки матки показали преобладающую эффективность теста на ВПЧ в сравнении с цитологическим методом, с высокой чувствительностью и большим количеством определенных ВПЧ и с большим интервалом между скринингами
2. Тест на ВПЧ является экономически более эффективным методом скрининга шейки матки. В соответствии с международными рекомендациями, тест на ВПЧ предпочтительнее, чем цитологический тест при достаточных ресурсах для проведения скрининга.

Ведущий специалист отдела ОТЗ

Е.Б. Бейсахметов

Начальник отдела ОТЗ

З.К. Жолдасов

Руководитель Центра экономики и ОТЗ

А.Б. Табаров