УДК 618-146
DOI: 10.54503/0514-7484-2024-64.4-29

Сравнительный анализ эффективности стратегий профилактики рака шейки матки в некоторых странах Южного Кавказа и Восточной Европы

В.А. Тер-Минасян[1,2]

[1]*Национальный институт здравоохранения им. С.Х. Авдалбекяна, 0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4,*
[2]*Армяно-Американский центр здоровья, 0025, Ереван, ул. Мхитара Гераци, 5*

Ключевые слова: профилактика рака шейки матки, скрининг, ВПЧ, цитология, элиминация РШМ

Введение. Несмотря на высокий потенциал предотвратимости посредством вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), скрининга рака на основе цитологии или ВПЧ, лечения предраковых поражений и улучшения доступа к диагностике и лечению инвазивного рака [7, 15, 19], рак шейки матки (РШМ) по-прежнему остается важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире.

Помимо высокого уровня смертности, РШМ оказывает серьезное воздействие на показатели здоровья и социальный статус пациентов, снижает качество жизни и уровень фертильности [6,12].

В рекомендациях Совета Европейского Союза (ЕС) от 2003 года Президент Р. Марони призывает государства – членов ЕС проводить систематические популяционные скрининги рака молочной железы, шейки матки и толстой кишки [9].

Для РШМ в качестве привентивной меры рекомендуется один из нижеприведенных методов в зависимости от потенциала здравоохранения данной страны: традиционное цитологическое исследование предрака с окрашиванием по Папаниколау, валидированная жидкостная цитология, первичное тестирование на онкогенный ВПЧ. В качестве другого важного фактора профилактики РШМ рассматривается полноценная реализация программ вакцинации против ВПЧ [16].

Изучение опыта применения данных рекомендаций показало, что 22 (из 28) государства – члены ЕС внедрили национальные или субнациональные программы скрининга РШМ, обеспечив средний охват 59,2% женщин в возрасте 30–59 лет [3–5, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 18, 19].

Однако гео-, демографические параметры различных стран, а также разработанные программы скрининга отличаются неоднородностью, что затрудняет сравнение качества мер обеспечения, стратегий мониторинга, а также оценку их клинической эффективности [8,10,13].

Целью настоящего исследования является изучение стратегий элиминации РШМ, а также сравнения различных индикаторов уровней заболеваемости и смертности от РШМ между Арменией, Грузией, Албанией, Молдовой и Словенией, по состоянию на 2021 г., коррелятивных связей статистических показателей результативности этих мер с показателями ВВП изучаемых государств, а также различий в формировании и имплементации привентивных стратегий для разработки новых подходов к обеспечению лучшего контроля заболеваемости и смертности от РШМ в Армении.

Выбор конкретных государств связан с идентичностью в плане гео-, демографических показателей, схожестью в исходных уровнях распространенности РШМ и подходах в борьбе с данным заболеванием.

Материал и методы

Произведена сравнительная оценка следующих количественных показателей эффективности проводимых мероприятий в Армении, Грузии, Словении, Молдове и Албании:

- общая заболеваемость РШМ на 100 000 женщин;
- стандартизированная по возрасту заболеваемость РШМ на 100 000 женщин;
- кумулятивный риск РШМ в возрасте 0–74 года;
- стандартизированная по возрасту смертность от РШМ на 100 000 женщин;
- соотношение смертности и заболеваемости РШМ;
- РШМ скрининговое покрытие из расчета на стандартизированное по возрасту женское население.

Сравнительную оценку показателей годового количества смертей мы посчитали нецелесообразной в силу необъективности ожидаемых результатов, так как в данных расчетах не была бы учтена общая численность населения страны, что делает данные параметры несопоставимыми.

Вычисление относительного риска RR (Relative Risk) производилось для сравнения вероятности более высоких или более низких показателей общей заболеваемости раком шейки матки (ОЗРШМ) на 100 000 женщин, стандартизированной по возрасту заболеваемости раком шейки матки (СВЗРШМ) на 100 000 женщин и стандартизированной по возрасту смертности от РШМ (СВСРШМ) на 100 000 женщин в зависимости от условий изучаемой страны [14].

Тест сравнения пропорций производился для сравнительной оценки индикаторов кумулятивного риска развития РШМ и соотношения смертности и заболеваемости РШМ [2].

Расчет коэффициента корреляции Пирсона R (Pearson Correlation Coefficient).

Для выявления степени коррелятивной зависимости вышеуказанных показателей с мерой ВВП вошедших в исследование государств произведен расчет коэффициента корреляции Пирсона R (с последующим расчетом коэффициента значимости корреляции p). Расчет данного показателя и его статистической значимости позволил выявить наличие/отсутствие, тип и силу линейной связи между изучаемыми показателями [1].

Для полученных показателей рассчитывался 95% доверительный интервал (CI 95%). Результаты считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$. При сравнении отдельных показателей вычислялся также параметр значимости изменений – индекс процентного соотношения сравниваемых величин Sig.Rel. (Significance of Relation).

Кроме того, в исследовании рассмотрены три показателя качественных различий стратегии борьбы с РШМ:

- первичный скрининговый тест,
- наличие/отсутствие популяционного онкологического регистра,
- включение ВПЧ в национальную программу вакцинации.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований приведены в таблице.

Сравнение уровней изучаемых показателей отдельных стран с соответствующими показателями Армении производилось посредством *расчета относительного риска (RR*). Анализ полученных данных выявил достоверные различия в некоторых из исследуемых индикаторов. Так, при сравнении уровня ОЗРШМ на 100 000 женщин в Армении с аналогичными показателями изучаемых стран выявлены достоверные различия при сравнении с показателями Молдовы (превосходившими соответствующие показатели в Армении в 1,72 раза (r= 0,59, p-value <0,0001), Словении и Албании, составлявшими соответственно 68,0% и 71,2% от тех же показателей Армении (r= 1,49, p=0,0035 и r= 1,43, p=0,0084 для Словении и Албании). Показатели ОЗРШМ Грузии, превосходившие соответствующие показатели Армении в 1,19 раза (r= 0,85, p-value =0,18), не характеризовались достоверными различиями от показателей ОЗРШМ в Армении.

При сравнении уровней СВЗРШМ Армении и других стран – участниц исследования выявлены достоверные различия от показателей Грузии (r=0,74, p=0,040), Молдовы (r=0,48, p<0,0001) и Албании (r=1,82, p=0,0318) и недостоверные различия от показателей Словении (r=1,64, p=0,361). При этом

уровни СВЗРШМ Грузии и Молдовы превосходили показатели Армении соответственно в 1,35 и 2,08 раза, а показатели Словении и Албании составляли соответственно 85,9% и 84,6% по сравнению с Арменией.

Анализ различий показателей кумулятивного риска РШМ (КРРШМ) в Армении выявил недостоверность отличий данного показателя от соответствующих показателей изучаемых стран (p-value =0,491, p-value = 0,796, p-value =0,108 и p-value =0,796 соответственно для Грузии, Словении, Молдовы и Албании). Показатель СВСРШМ в Армении оказался достоверно выше соответствующих показателей Словении (r=2,3, p-value = 0,0019) и Молдовы (r=1,39, p-value =0,011). При сравнении с Грузией и Албанией показатели СВСРШМ Армении демонстрировали низкий относительный риск. Однако данные различия не носили достоверный характер (r=0,902, p-value =0,206 и r=1,3939, p-value =0,145 соответственно для Грузии и Албании).

Результаты сравнения СЗСРШМ продемонстрировали отсутствие достоверности в различиях между показателями Армении и параметрами исследуемых стран (p-value =0,6603, p-value =0,0627, p-value =0,0627 и p-value =0,1941 соответственно для Грузии, Словении, Молдовы и Албании).

Индикатор скринингового покрытия из расчета на стандартизированное по возрасту женское население (СПСВ) в Армении характеризовался достоверными отличиями от показателей Грузии (p=0,040) и Молдовы (p<0,0001) и недостоверными отличиями от показателей Словении (p=0,361) и Албании (p=0,318), причем СПСВ в Армении оказался выше только по сравнению с Грузией, где показатель СПСВ составил 58,9 % от соответствующего показателя в Армении.

Интересно отметить, что при столь дискретной картине клинико-эпидемиологических показателей РШМ практически все страны, за исключением Албании, на период исследования в качестве скрининговой стратегии использовали цитологическое исследование мазка шейки матки. При этом национальный онкологический регистр создан в Грузии, Молдове и Словении, а анти-ВПЧ вакцинация включена в национальный прививочный календарь во всех странах, кроме Албании.

Анализ коэффициента корреляции Пирсона. Для определения степени коррелятивной связи показателей эффективности проводимых мероприятий по контролю РШМ с ВВП вошедших в исследование государств проанализирован коэффициент корреляции Пирсона с вычислением значимости корреляции.

Как видно из приведенных в таблице данных, произведенные расчеты показали наличие некой отрицательной корреляции между показателями ВВП и ОЗРШМ на 100 000 женщин (r =-0,511, p-value$_2$ =0,379), СВЗРШМ (r=-0,404, p-value$_2$ =0,499), а также ВВП и КРРШМ в возрасте 0–74 лет (r =-0,415, p-value$_2$ =0,487). Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на наличие корреляции, между данными индикаторами наблюдается весьма слабая ассоциативная зависимость (r<0,5).

Расчет коэффициента Пирсона для определения степени коррелятивной зависимости показателей СВСРШМ на 100 000 женщин (r =-0,7112, p-value$_2$

=0,178), а также соотношения смертности и заболеваемости РШМ (r =-0,547, p-value$_2$ =0,340) от ВВП определил факт наличия умеренной отрицательной корреляции, что свидетельствует о тенденции ассоциативности высоких значений данных показателей с низким значением ВВП. Изучение корреляции скринингового покрытия из расчета на стандартизированное по возрасту женское население (r=0,716, p-value$_2$ =0,174) с показателями ВВП, согласно нашим ожиданиям, выявило факт наличия умеренной положительной корреляции, что свидетельствует о тенденции ассоциативности низких значений данных показателей с низким значением ВВП.

Таблица

Показатели эффективности стратегий профилактики РШМ в некоторых странах Южного Кавказа и Восточной Европы

ИССЛЕДУЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ	СТРАНЫ					
	АРМЕНИЯ [21, 23]	ГРУЗИЯ [24]	СЛОВЕНИЯ [26]		МОЛДОВА [25]	АЛБАНИЯ [22]
ВВП	4,97	5,03	29,29		5,71	6,49
Общая заболеваемость раком шейки матки на 100000 женщин	ОЗРШМ	13,2 [21]	15,7	9,0	22,8	9,4
	Sig.Rel. (ОЗРШМ/ОЗРШМ в Армении), %	n/a	118,9	68,18	172,7	71,2
	RR	n/a	0,85	1,49	0,588	1,4255
	95% CI	n/a	[0,678 - 1,075]	[1,139 - 1,945]	[0,474 – 0,727]	[1,095 - 1,856]
	p-value$_1$*	n/a	0.1780	0,0035	<0,0001	0,0084
	R = -0,511					
	p-value$_2$** = 0, 379					
Стандартизированная по возрасту заболеваемость раком шейки матки на 100000 женщин	СВЗРШМ	7,8 [23]	10,6	6,7	16,3	6,6
	Sig.Rel. (СВЗРШМ /СВЗРШМ в Армении),%	n/a	135,9	85,9	208,9	84,6
	RR	n/a	0,7358	1,642	0,4785	1,818
	95% CI	n/a	[0,549-0,986]	[0,840 - 1,614]	[0,3653 – 0,6267]	[0,8515-1,6403]
	p-value$_1$*	n/a	0,0398	0,3614	<0,0001	0,0318
	R = -0,404					
	p-value$_2$ **=0,499					

Кумулятивный риск рака шейки матки в возрасте 0–74 года	КРРШМ, %	0,8 [23]	1,1	0,7	1,6	0,7
	Sig.Rel. (КРРШМ/ КРРШМ в Армении), %	n/a	137,5	87,5	200	87,5
	RR	n/a	0,73	1,43	0,5	1,43
	95% CI	n/a	[0,294-1,801	[0,416 - 3,139]	[0,215 - 1,163]	[0,416 - 3,139]
	p-value$_1$*	n/a	0,491	0,796	0,108	0,796
	R = -0,415					
	p-value$_2$**=0,487					
Стандартизированная по возрасту смертность от рака шейки матки на 100000 женщин	СВСРШМ	4,6 [23]	5,9	2,0	7,4	3,3
	Sig.Rel ., (СВСРШМ / СВСРШМ в Армении), %	n/a	128,0	43,1	161,3	72,4
	RR	n/a	0,90	2,3	0,62	1,39
	95% CI	n/a	[0,606 - 1,344]	[1,361 - 3,888]	[0,430-0,898]	[0,891 - 2,179]
	p-value$_1$*	n/a	0,612	0,002	0,011	0,145
	R =-0,7112					
	p-value$_2$ **=0,178					
Соотношение заболеваемости и смертности от рака шейки матки	СЗСРШМ	0.65 [23]	0.62	0.52	0.52	0.56
	Sig.Rel. (СЗСРШМ / СЗСРШМ в Армении), %	n/a	95,3	80.0	80.0	86,0
	95% CI	n/a	[-10.1996 - 16,0547]	[-0.6345 -25,9748]	[-0.634 - 25,975]	[-4,490 - 22,041]
	p-value$_1$*	n/a	0,660	0,063	0,063	0,194
	R = -0,547					
	p-value$_2$**=0,340					
РШМ скрининговое покрытие из расчета на стандартизированное по возрасту женское население, %	СПСВ, %	34,0 [23]	20,0	88,0	73,0	54,0
	Sig.Rel. (СПСВ / СПСВ в Армении), %	n/a	58,9	258,8	214,7	158,8
	95% CI	n/a	[1,679 - 25,786]	[41,528 - 63,895]	[25,454 - 50.518]	[6,2415 - 32,728]
	p-value$_1$*	n/a	0,026	<0,0001	< 0,0001	0,0045
	R=0,716					
	p-value$_2$**=0,174					
Первичный скрининговый тест [22-26]		цитологическое исследование цервикального соскоба	цитологическое исследование цервикального соскоба	цитологическое исследование цервикального соскоба	цитологическое исследование цервикального соскоба	ВПЧ

Наличие национального онкологического регистра [22-26]	имеется (+)/ отсутствует (-)	-	+	+	+	-
Включение вакцинации в национальный прививочный календарь [22-26]	включено (+)/ не включено (-)	+	+	+	+	-

* p-value$_1$ – значимость различий между конкретной страной и Арменией,
** p-value$_2$ – значимость корреляционного коэффициента Пирсона

Заключение

Результаты проведенных исследований дали основание прийти к заключению о том, что несмотря на множественные данные, свидетельствующие о низкой целесообразности цитологического исследования в формате основного скринингового тестирования, тем не менее, изученные нами страны продемонстрировали относительно высокую (далекую от критической) эффективность мероприятий профилактики РШМ, применяя именно вышеупомянутое цитологическое исследование в качестве первичного теста скрининговой программы. При этом зарегистрирована некоторая коррелятивная зависимость между определенными статистическими показателями эффективности профилактики РШМ и ВВП.

В свете всего вышесказанного, нами сделан вывод о необходимости пересмотра стратегий элиминации РШМ и минимизации человеческого фактора. Кроме того, с учетом рекомендации ВОЗ [17], мы считаем целесообразным включение тестирования ВПЧ в первичные скрининговые мероприятия с целью повышения выявляемости патологии шейки матки на стадии предрака и, как следствие, клинической эффективности привентивных мер.

Поступила 14.05.24

Հարավային Կովկասի և Արևելյան Եվրոպայի որոշ երկրներում ՄԴ կանխարգելման ռազմավարության արդյունավետության համեմատական վերլուծություն

Վ.Ա. Տեր-Մինասյան

Չնայած մարդու պապիլոմավիրուսի (ՄՊՎ) պատվաստումների, ցիտոլոգիայի կամ ՄՊՎ-ի վրա հիմնված քաղցկեղի սքրինինգի, նախաքաղցկեղային ախտահարումների բուժման և ինվազիվ քաղցկեղի ախտորոշման և բուժման բարելավման հնարավորությանը՝ արգանդի վզիկի քաղցկեղը շարունակում է մնալ հանրային առողջության կարևոր խնդիր։

Իրականացվել է Հայաստանում, Վրաստանում և Սլովենիայում, Մոլդովայում և Ալբանիայում ընթացիկ գործունեության արդյունավետության քանակական ցուցանիշների համեմատական գնահատում:

Որպես այս ցուցանիշների համեմատության գործիքներ՝ մենք օգտագործել ենք հարաբերական ռիսկի RR (Relative Risk) հաշվարկ, Համամասնությունների համեմատության թեստ, Պիրսոնի հարաբերակցության գործակից r (Pearson Correlation Coefficient):

Եզրակացություն. չնայած բազմաթիվ տվյալներին, որոնք ցույց են տալիս բջջաբանական հետազոտության ցածր իրագործելիությունը հիմնական սքրինինգային թեստավորման ձևաչափով, այնուամենայնիվ մեր ուսումնասիրած երկրները ցույց են տվել կանխարգելման միջոցառումների համեմատաբար բարձր (հեռու կրիտիկական) արդյունավետություն: Արգանդի վզիկի քաղցկեղը, որի օգտագործումը վերը նշված բջջաբանական հետազոտությունն է որպես սքրինինգային ծրագրի առաջնային թեստ: Միաժամանակ արձանագրվել է որոշակի հարաբերական կապ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելման արդյունավետության որոշակի վիճակագրական ցուցանիշների և ՀՆԱ-ի միջև:

Անհրաժեշտ է վերանայել CC-ի վերացման և մարդկային գործոնը նվազագույնի հասցնելու ռազմավարությունը:

Բացի այդ, հաշվի առնելով ԱՀԿ-ի առաջարկությունը, մենք նպատակահարմար ենք համարում ՄՊՎ-ի թեստը ներառել առաջնային սքրինինգային միջոցառումներում՝ բարձրացնելու արգանդի վզիկի պաթոլոգիայի հայտնաբերումը նախաքաղցկեղային փուլում և, որպես հետևանք, կանխարգելիչ միջոցառումների կլինիկական արդյունավետությունը:

Comparative Analysis of the Effectiveness of Cervical Cancer Prevention Strategies in Some Countries of the South Caucasus and Eastern Europe

V.A. Ter-Minasyan

Despite the potential for human papillomavirus (HPV) vaccination, cytology-based or HPV-based cancer screening, treatment of precancerous lesions, and improved diagnosis and treatment of invasive cancer, cervical cancer remains an important public health problem.

We have made a comparative assessment of quantitative indicators of the effectiveness of ongoing activities in Armenia, Georgia and Slovenia, Moldova and Albania.

As tools for comparing these indicators, we used Relative Risk (RR) calculation, Proportion Comparison Test, The Pearson Correlation Coefficient (r).

Conclusion: despite multiple data indicating the low feasibility of cytological examination in the format of basic screening testing, nevertheless, the countries we

studied demonstrated a relatively high (far from critical) effectiveness of measures for prevention of cervical cancer, using the above-mentioned cytological examination as the primary test of the screening program.

At the same time, some correlative relationship has been registered between certain statistical indicators of the effectiveness of the cervical cancer prevention and GDP.

We have concluded that it is necessary to review strategies for eliminating CC and minimizing the human factor. In addition, taking into account WHO recommendations, we consider it appropriate to include HPV testing in primary screening measures in order to increase the detection of cervical pathology at the pre-cancer stage and, as a consequence, the clinical effectiveness of preventive measures.

Литература

1. *Жукова А.А., Минец М.Л.* Биометрия. Часть 3. Корреляция и регрессия, БГУ, 2021.
2. *Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (Eds)* (2000) Statistics with confidence, 2nd ed. BMJ Books. (p. 49).
3. *Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Wiener H.G., Herbert A., Daniel J., von Karsa L.* European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, 2nd ed.; Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg, 2008.
4. *Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., Wiener H., Herbert A., von Karsa L.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition—Summary document. Ann. Oncol., 2010, 21, 448–458.
5. *Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjose S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018. A worldwide analysis. Lancet Glob. Health, 2019, 8, e191–e203.
6. *Bentivegna E., Gouy S., Maulard A., Chargari C., Leary A., Morice P.* Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: A systematic review. Lancet Oncol., 2016, 17, e240–e253.
7. *Brisson M., Drolet M.* Global elimination of cervical cancer as a public health problem. Lancet Oncol., 2019, 20, 319–321.
8. *Elfström K.M., Arnheim-Dahlström L., von Karsa L., Dillner J.* Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organization of programs. Eur. J Cancer, 2015, 51, 950–968.
9. European Council. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Off. J. Eur. Union, 2003, 327, 34–38.
10. *Furtunescu F., Bohiltea R.E., Voinea S., Neacsu A., Pop C.S.* Breast cancer mortality gaps in Romanian women compared to EU after ten years of accession—Is breast cancer screening a priority for action in Romania? Exp. Ther. Med., 2021, 21, 268–273.
11. *Gaffney D.K., Hashibe M., Kepka D., Maurer KA. and Werner T.L.* Too many women are dying from cervix cancer: Problems and solutions. Gynecol. Oncol., 2018, 151, 547–554.

12. *Maltaris T., Seufert R., Fischl F., Schaffrath M., Pollow K., Koelbl H., Dittrich R.* The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. EJOGRB 2013, 130, 148–155. Medicina, 2022.
13. *Ponti A., Anttila A., Ronco G., Senore C.* Cancer Screening in the European Union. In Report on the implementation of Council Recommendation on Cancer Screening, European Commission: Brussels, Belgium, 2017.
14. *Sheskin DJ* Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 3rd ed. Boca Raton: Chapman & Hall /CRC, 2004.
15. *Simms K.T., Steinberg J., Caruana M., Smith M.A., Lew J.B., Soerjomataram I., Castle P.E., Bray F., Canfell K.* Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–2099: A modelling study. Lancet Oncol., 2019, 20, 394–407.
16. *von Karsa L., Arbyn M., De Vuyst H., Dillner J., Dillner L., Franceschi S., Patnick J., Ronco G., Segnan N., Suonio E.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Res. 2015.
17. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, 2nd ed., https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824.
18. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Prevention and Control – A Healthier Future for Girls and Women, WHO Guidance Note, WHO: Geneva, Switzerland, 2013.
19. World Health Organization and International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Cancer Today. Available online: https://gco.iarc.fr/ (accessed on 21 March 2021).
20. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem, WHO: Geneva, Switzerland, 2020, Available online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107 (accessed on 21 March 2021).
21. https://nih.am/am/statistical_yearbooks/161/am
22. https://www.who.int/publications/m/item/cervical-cancer-alb-country-profile-2021
23. https://www.who.int/publications/m/item/cervical-cancer-arm-country-profile-2021
24. https://www.who.int/publications/m/item/cervical-cancer-geo-country-profile-2021
25. https://www.who.int/publications/m/item/cervical-cancer-mda-country-profile-2021
26. https://www.who.int/publications/m/item/cervical-cancer-svn-country-profile-2021