



Эффективность автоматизации цитологического скрининга

*на примере системы жидкостной цитологии
ThinPrep (Hologic)*

Бугрова Валентина Сергеевна
ЗАО "ФИРМА ГАЛЕН"

Немного статистики: Россия, 2017 год

« Рак шейки матки - одна из 6 локализаций, обеспечивающих 54% заболеваемости и 40% смертности от всех случаев онкозаболеваний...» [3]

Заболеваемость РШМ в РФ – одна из самых высоких в мире, растет на 2,5% в год [1,2]



Показатели запущенности для РШМ – одни из самых высоких [1,2]

- > 25% женщин, которым поставлен РШМ, обратились впервые
- > 32% РШМ выявлено на III-IV стадии
- Диагноз РШМ - самый "молодой" из всех онкозаболеваний

(1) Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, д-р. Москва, МНИОИ им. П.А. Герцена 2018.

(2) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, д-р. Москва, МНИОИ им. П.А.Герцена 2018

(3) Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 года

РШМ подлежит обязательному скринингу по приказу о диспансеризации и порядку оказания акушерско-гинекологической помощи

В национальной стратегии по борьбе с онкозаболеваниями [1]:

- В задачах – **внедрение программ скрининга** для шести патологий, в т. ч. РШМ
- Первичный тест на скрининг РШМ – **жидкостная цитология** (с окраской по ПАП) и **автоматизированный** просмотр препаратов

В клинических рекомендациях по профилактике РШМ и ГОСТ по скринингу РШМ [2,3]:

- Единственный метод скрининга РШМ– лабораторный
- **Жидкостная цитология** – более **информативна** и с **лучшей выявляемостью поражений**
- **Автоматизированный** анализ результатов улучшает выявляемость дисплазии

1) Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 года

2) Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). Москва, 2017

3) ГОСТ 57005-2016. Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки. Москва, Стандартинформ, 2016

4) Приказ МЗРФ от 13.03.19 N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»

5) Приказ МЗ РФ от 1.11.12 № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"

Системы жидкостной цитологии ThinPrep (Hologic)

Максимальная автоматизация цитологического теста



Флакон для
образца
Универсальная
среда

Полностью
автоматический
цитологический процессор
ThinPrep 5000

Автоматические
системы
сканирования и
просмотра
препаратов

Регистрационные удостоверения
и сертификаты ГОСТ Р
на всю продукцию

Метод ThinPrep PAP test (Hologic) – концентрирование и очистка на мембранном фильтре с переносом на стекло



Системы жидкостной цитологии ThinPrep (Hologic)

- **Полная автоматизация подготовки мазка:**
 - загрузка образцов партиями от 1 до 20
 - 8 сек ручных операций на 1 образец
 - 30-40 мин работы без участия оператора
- **Высокая производительность**
 - ~ 250 тестов / день или 75 000 в год
- **Полностью автоматическая концентрация и очистка клеток в образце**
- **Полная прослеживаемость образца:**
 - автоматическая сверка штрих-кода на стекле и на контейнере с образцом
- **Высокое качество диагностики**



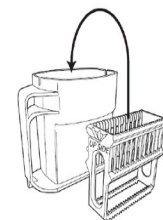
Технология ThinPrep. Ход работы.



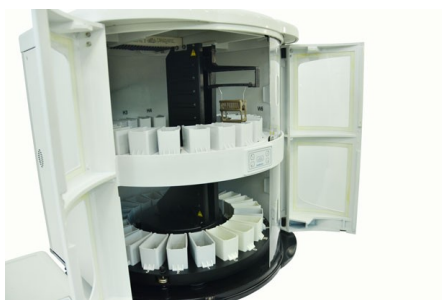
Маркируйте
контейнеры с
образцами и стекла



Установите образцы,
стекла и фильтры в
барабан



Вставьте барабан в процессор, нажмите
"старт"; процессор выгрузит готовые
препараты в штатив



Перенесите штатив в платформу
для окраски и монтажа
покровного стекла



Оценка препаратов: используйте универсальный
микроскоп, или автоматическую систему цифровой
микроскопии ThinPrep



Система анализа изображений ThinPrep

- Для автоматического анализа цитологических препаратов
 - Сканирует препараты, выделяет 22 поля зрения, представляющие диагностический интерес
 - Обеспечивает автоматизированный просмотр выбранных полей зрения и маркировку интересных элементов
- *Позволяет цитологу сосредоточиться на интерпретации, а не поиске изменений*
- *Увеличивает производительность*
- *Увеличивает чувствительность и специфичность скрининга,*
- *Сокращает число неинформативных препаратов*



Почему технология ThinPrep?

Соответствует стандартам и рекомендациям к системам скрининга РШМ [1,2,3]:

- Метод жидкостной цитологии [1,2,3]
- ThinPrep - единственный метод, упомянутый в ГОСТ по скринингу РШМ [3]
- ThinPrep - единственный метод с контролем толщины клеточного слоя
- Высокая чувствительность: уровень обнаружения предраковых изменений в 2 раза выше, по сравнению с традиционной методикой [1,2,3]
- Высокая производительность [3]
- Самая высокая степень автоматизации из систем на российском рынке [1,3]
- Автоматизированный анализ результатов [1,3]
- Все компоненты решения от одного производителя [3]
- Исследование на ВПЧ и другие тесты из того же образца [1,2,3]

1) Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 года

2) Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). Москва, 2017

3) ГОСТ 57005-2016. Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки. Москва, Стандартинформ, 2016

Эффективность автоматизации цитологического скрининга – критерии оценки

- **Клинический эффект**

- Снижение заболеваемости

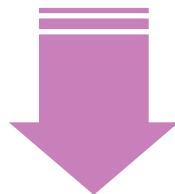
- можно оценить в перспективе более 10 лет
- зависит от (1) эффективности метода, (2) охвата, (3) практики вакцинации

- Повышение выявляемости патологии

- можно оценить в перспективе менее 10 лет

- **Общая эффективность**

- Стандартизация (повышение прогностической ценности, контроль качества, прогнозируемое обратное время, согласованность результатов)
- Сокращение удельных трудозатрат на одно исследование



Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 года

Показатели эффективности скрининга рака шейки матки – количественные:

- **Увеличение выявляемости РШМ** (доля пациентов с РШМ, выявленных при скрининге в рамках диспансеризации, от числа прошедших скрининг)
- **Увеличение выявляемости ранних стадий РШМ** (доля пациентов с I-II стадиями РШМ, выявленных при скрининге в рамках диспансеризации, от числа прошедших скрининг)

Показатели эффективности онкологического скрининга – общие:

- **Увеличение выявляемости предраковых форм**
- **Повышение эффективности деятельности**
- Стандартизация методов исследования и контроль качества
- Увеличение охвата населения (цель – 80%)

Выявляемость LSIL+ (клин исследования FDA): данные для платформы ThinPrep (Hologic)

#	Тип лаборатории	Поток в год, препаратов	Выявляемость LSIL и более серьезных поражений (CIN I+)		
			Классический мазок	ThinPrep	Разница в выявляемости
S1	Скрининг	300 000	2,32 %	3,44 %	↑ ↑ +48% [p = 0,027]
S2	Скрининг	100 000	2,88 %	4,99 %	↑ ↑ +73% [p < 0,001]
S3	Скрининг	96 000	3,78 %	6,33 %	↑ ↑ +68% [p < 0,001]
H1	Диагностика	35 000	9,88 %	12,87 %	↑ +30% [p < 0,001]
H2	Диагностика	40 000	10,99 %	12,87 %	↑ +15% [p = 0,135]
H3	Диагностика	37 000	24,22 %	25,96 %	+ 7% [p = 0,374]

- Рандомизированное клиническое исследование FDA
- На базе 3 скрининг-центров (нормальная популяция) и 3 ЛПУ онкологического профиля (высокий риск)
- **Значительное увеличение выявляемости LSIL + в скрининг-центрах (нормальная популяция)**

Выявляемость HSIL+ (клин исследования FDA): данные для платформы ThinPrep (Hologic)

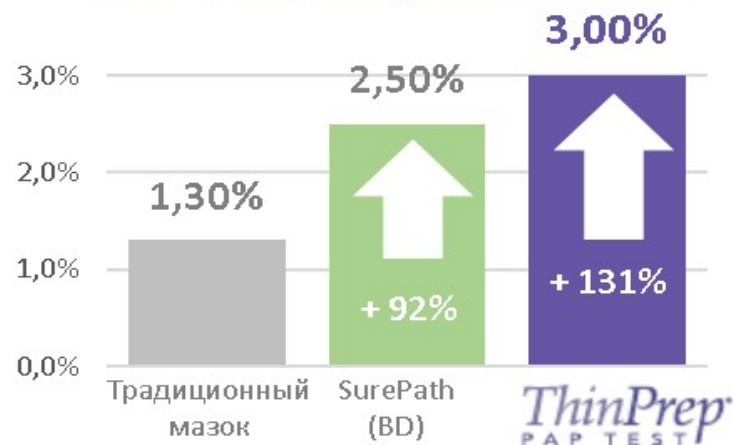
#	Выявляемость HSIL и более серьезных поражений (CIN II +)		
	Классический мазок	ThinPrep	Разница в выявляемости
S1	2,09 %	2,13 %	↑ +2,10 %
S2	2,12 %	5,69 %	↑ ↑ +168,50 %
S3	0,34 %	1,58 %	↑ ↑ ↑ ↑ +357,60 %
S4	0,66 %	1,90 %	↑ ↑ +177,30 %
S5	8,13 %	9,76 %	↑ +20,00 %
S6	1,84 %	3,88 %	↑ ↑ +111,10 %
S7	2,61 %	4,50 %	↑ ↑ +72,30 %
S8	2,99 %	4,48 %	↑ ↑ +49,60 %
S9	0,20 %	0,50 %	↑ ↑ +150,00 %
S10	3,42 %	5,00 %	↑ +46,00 %
Σ	2,44 %	3,90 %	↑ ↑ + 59,70 % [p< 0,001]

- Мультицентровое клиническое исследование FDA
- На базе 10 ведущих ЛПУ онкологического профиля (популяция из группы риска)
- Референсная группа после кольпоскопии: подтвержденный диагноз
- **Значительное увеличение выявляемости HSIL+**

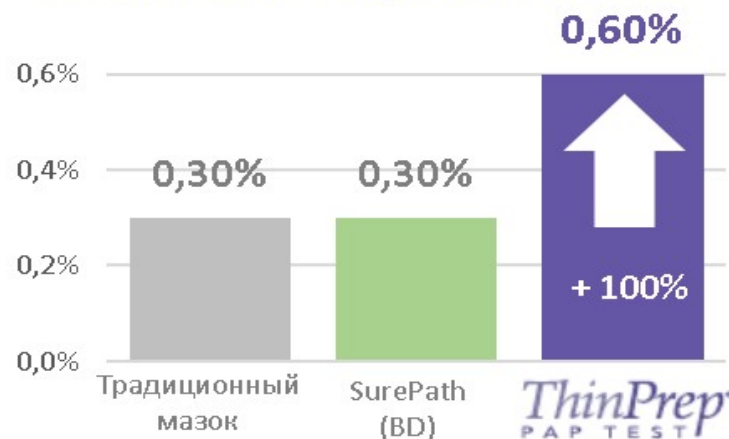
Выявляемость LSIL, HSIL (клин исследования CAP): данные для ThinPrep (Hologic) и SurePath (BD)

- Глобальное клиническое исследование Колледжа Американских Патологов (College of American Pathologists)
- С участием 679 лабораторий
- Смешанная популяция
- В США 85% ПАП-тестов выполняется на платформе ThinPrep (Hologic)
- **Увеличение выявляемости HSIL и LSIL для платформы ThinPrep (Hologic)**
- **Увеличение выявляемости LSIL для платформы SurePath (BD)**

Выявляемость LSIL, % (50-й процентиль)



Выявляемость HSIL, % (50-й процентиль)



Выявляемость аденокарциномы (независимые исследования): данные для платформы ThinPrep (Hologic)



- По выявляемости аденокарциномы, опубликованы только независимые исследования (более 250 исследований)
- **Показано увеличение выявляемости аденокарциномы для платформы ThinPrep (Hologic)**

Увеличение выявляемости (чувствительности и специфичности) при автоматизации просмотра препаратов



Универсальный
микроскоп



Система анализа
изображений

Чувствительность и специфичность выявления ASCUS+ при автоматическом сканировании препаратов

#	Поток в год	% пациентов низкий риск	% пациентов высокий риск	Чувствительность			Специфичность		
				Ручной просмотр	Сканер ThinPrep	Разница	Ручной просмотр	Сканер ThinPrep	Разница
S1	70 200	82 %	18 %	63,1 %	77,5 %	+14,4 %	95,8 %	96,1 %	+0,3 %
S2	120 000	88 %	12 %	77,2 %	78,3 %	+1,1 %	98,7 %	99,2%	+0,4 %
S3	280 000	90 %	10 %	80,6 %	94,2 %	+13,6 %	98,5 %	98,8 %	+0,4 %
ВСЕГО				73,63 %	83,33 %	↑ +9,7%	97,67 %	98,05 %	+0,4%

- Рандомизированное клиническое исследование FDA
- На базе 3 скрининговых центров (смешанная популяция)
- **Для ASCUS+ увеличение чувствительности без потери специфичности**

Увеличение удельной производительности при автоматическом сканировании препаратов

#	% ASCUS+	% LSIL+	% HSIL+	Средняя нагрузка, 8-часовой рабочий день			Рабочие характеристики для ThinPrep			
				Ручной просмотр	Сканер ThinPrep	Увеличение произв-ти	ASCUS +		HSIL +	
							Чувст	Спец	Чувст	Спец
S1	7,7 %	4,5 %	1,6 %	69	153	в 2,2 раз	+1,1%	+0,4 %	+2,6 %	+0,7 %
S2	4,4 %	2,7 %	1,0 %	80	204	в 2,6 раз	+13,6 %	+0,3 %	+13,6 %	0,0 %
S3	7,2 %	4,5 %	1,6 %	69	138	в 2 раза	-2,8 %	-0,3 %	+12,8 %	+0,3 %

- Рандомизированное клиническое исследование FDA
- На базе 3 скрининговых центров (смешанная популяция)
- **Увеличение производительности в 2 и более раз без потери чувствительности и специфичности**

Нормы времени для цитологического скрининга лабораторный этап

	<u>Приказ МЗ РФ N 380</u>	<u>ThinPrep Hologic</u>
Подготовка препарата		
Приготовление	нормы не заложены	лаборант 8 секунд
Окраска	лаборант 1,5 минут	лаборант 1,5 минут
Полный анализ одного препарата		
Первичный скрининг	Цитотехник 6 минут	Цитотехник до 1 минуты
Полный просмотр	Врач 20 минут	Врач 3,5 минут
Штатное расписание при 8-часовом рабочем дне, времени на отдых 15%, уровне положительности 15%		
На 1 ставку врача / цитотехнолога	74 исследования в день	200 препаратов в день
На 50 000 скрининговых исследований в год	4 ставки врача / цитотехнолога	1,5 ставки врача / цитотехнолога

Эффективность автоматизации цитологического скрининга

Системы жидкостной цитологии (ThinPrep)

- Значительное увеличение выявляемости патологии по сравнению с традиционным методом

Системы автоматического просмотра цитологических препаратов (ThinPrep)

- Еще большее увеличение выявляемости патологии по сравнению с использованием обычного микроскопа
- Сокращение удельных трудозатрат на просмотр препаратов в 2 и более раз
- Стандартизация, предсказуемое оборотное время, контроль качества, прослеживаемость каждого образца



Спасибо за внимание!

E-mail: v.bugrova@galen.ru

www.galen.ru

www.galen.ru

Список литературы

1. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 года
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. Москва, МНИОИ им. П.А.Герцена 2018
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В. Петровой. Москва, МНИОИ им. П.А.Герцена 2018
4. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). Москва, 2017
5. ГОСТ 57005-2016. Диагностика в онкологии. Скрининг. Рак шейки матки. Москва, Стандартинформ, 2016
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. N 869н "Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения"
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"
8. Клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации. Рак шейки матки. 2017
9. Eversole GM, et al. Practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(3):331-5. doi:10.1043/1543-2165-134.3.331.
10. Schorge JO, et al. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer Cytopathol.* 2002;96:338-343.
11. Bai H, et al. ThinPrep Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:19-22.
12. Carpenter AB, et al. ThinPrep Pap Test: Performance biopsy follow-up in a university hospital. *Cancer.* 1999;87:105-112.
13. Guidos BJ, et al. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap Test. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:260-265.
14. Ashfaq R, et al. ThinPrep Pap Test: Accuracy for glandular disease. *Acta Cytol.* 1999;43:81-85.
15. Wang N, et al. Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquidbased, thin-layer preparation vs. conventional pap smear. *Acta Cytol.* 2002;46:453-457.
16. FDA. Summary of Safety and Effectiveness Data: ThinPrep Imaging System. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/P020002b.pdf. Approved June 6, 2003. Accessed March 21, 2016.
17. Dziura B, et al. Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intra epithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol.* 2006;50(3):309-11.
18. Lozano R. Comparison of computer-assisted and manual screening of cervical cytology. *Gynecol Oncol.* 2007;104(1):134-8.
19. Miller FS, et al. Implementation of the ThinPrep imaging system in a high-volume metropolitan laboratory. *Diagn Cytopathol.* 2007;35(4):213-7.
20. Klug SJ, et al. A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance. *Int J Cancer.* 2012;132(12):2849-57. doi:10.1002/ijc.27955.
21. Medical Associations and Advocacy Groups Acknowledge Importance of New FDA Claims for ThinPrep Pap Test [press release]. Marlborough, MA: Cytyc Corporation; September 15, 2005.
22. Hutchinson M, et al. Homogeneous Sampling Accounts for the Increased Diagnostic Accuracy Using the ThinPrep Processor. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(2):215-9. doi:10.1093/ajcp/101.2.215.
23. Klinkhamer, et al. Liquid-based Cervical Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2003;99(5):263-71. doi:10.1002/cncr.11673.
24. PrepStain System [product insert]. 779-07085-00, Rev. F. Burlington, NC: TriPath Imaging, Inc., 2011.
25. Инструкция по эксплуатации аппарата для подготовки образцов для цитологических исследований ThinPrep 2000 Processor MAN-02060-002 версия 001. Marlborough, MA: Hologic, Inc.; 2011.
26. Инструкция по эксплуатации аппарата для подготовки образцов для цитологических исследований ThinPrep 5000 Processor MAN-02203-001 версия 002. Marlborough, MA: Hologic, Inc.; 2016.
27. Инструкция по эксплуатации системы анализа изображений ThinPrep Imaging Station MAN-04199-001 версия 002. Marlborough, MA: Hologic, Inc.; 2016. 20.
28. Приказ МЗ СССР № 868 от 19.06.86
29. Организация работы централизованной цитологической лаборатории МЗ России 1982 г.,
30. Применение расчетных норм времени на клинические лабораторные исследования МЗ России 1992 г.
31. Организация работы централизованной цитологической лаборатории МЗ России 1996 г.