

Multimodális hiperspektroszkópia – előrelépés a digitális technológia felé a méhnyakszűrésben

Krasznai Zoárd Tibor dr.¹ ■ Bagoly Zsuzsa dr.²
 Nagy Eszter dr.³ ■ Farkas Zsolt dr.¹ ■ Póka Róbert dr.¹ ■ Török Péter dr.¹
 Lampé Rudolf dr.¹ ■ Hernádi Zoltán dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet,
 Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Debrecen

³Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A citológiai alapú méhnyakrákszűrés átmeneti kategóriáinak optimális menedzselése a humán papillomavírus (HPV) szűrése és tipizálása ellenére jelenleg is kihívás. Vizsgálatunk célja a modern cervixspektroszkópiának (multimodális hiperspektroszkópia – MHS), egy azonnali eredményt nyújtó, digitális technológiára épülő módszernek a vizsgálata volt a citológiai alapú méhnyakszűrés találati biztonságának javítására.

Betegek és módszer: Vizsgálatainkat 208, 18 és 75 év közötti nőbeteg bevonásával végeztük, akiknél már indikálásra került valamely, a méhnyakon végzendő műtét, citológiai eredményük rendelkezésre állt (a HPV-tesztet, amennyiben nem történt meg, elvégeztük), valamint valamennyi betegnél elvégeztük a műtét előtt az MHS-vizsgálatot. A szövettani mintavétel 166 betegnél történt meg.

Eredmények: A citológiai vizsgálatot (az összes betegre tekintve) magas álpozitív arány jellemezte (69,28%), amely megfigyelések mindenképpen utalnak az újabb komponens alkalmazásának igényére a triázisban. Az összes citológiai kategóriára nézve az MHS-eredmények közül kiemelendő az álnegatív leletek rendkívül alacsony aránya (3/166 = 1,8%), mely a HPV-teszt esetén ennél magasabb volt (11/165 = 6,66%). A spektroszkópiás vizsgálat álpozitív aránya ugyanakkor kedvezőtlenebbnek bizonyult (91/166 = 54,81%) a HPV-vizsgálat álpozitív arányánál (40/165 = 24,24%). Az atípusos laphámsejt (ASC-US/ASC-H) citológiai kategória esetén a spektroszkópia álnegatív eredményeinek aránya (3/126 = 2,38%) szintén kedvezőbb volt, mint a HPV-vizsgálaté (9/126 = 7,14%). A cervicalis intraepithelialis neoplasia-2 vagy súlyosabb fokozatú hámlévaltozások azonosításában a spektroszkópia szenzitivitása 94% (95% CI = 0,84–0,99), specificitása 22% (95% CI = 0,15–0,31), negatív prediktív értéke 90% (95% CI = 0,73–0,98), pozitív prediktív értéke 34% (95% CI = 0,26–0,43) volt ($p = 0,00130$).

Következtetés: Az MHS fejlett innovatív technológián alapuló, azonnali eredményt adó vizsgálóeljárás, amely kiemelkedően alacsony álnegatív eredménye miatt nagy segítséget nyújt a citológiai eltéréssel rendelkező betegek további vizsgálatában.

Orv Hetil. 2021; 162(20): 790–799.

Kulcsszavak: ASC-US, humán papillomavírus, mesterséges intelligencia, cervicalis intraepithelialis neoplasia, spektroszkópia

Multimodal hyperspectroscopy – the use of digital technology in cervical cancer screening

Introduction: Despite the use of human papillomavirus (HPV) testing, the management of the transitional categories of cytology-based screening still remains a challenge. The modern multimodal hyperspectroscopy (MHS) of the cervix is a novel digital technology based on artificial intelligence, providing an instant result in the assessment of cytology-based screening abnormalities.

Patients and methods: 208 women (age 18–75) were enrolled. The patients already had cytology results and an operation on the cervix indicated at the time of inclusion. HPV and the hyperspectroscopy examination was performed pre-operatively. The pre-indicated operation was performed on 166 patients.

Results: Cytology-based screening alone (in the category of all patients) resulted in a high false-positive rate (69.28%). In this category, the MHS had an outstanding false-negative rate (3/166 = 1.80%) compared to the HPV (11/165 = 6.66%). The false-positive rate of the spectroscopy examination (91/166 = 54.81%) was higher than that of the

HPV testing (40/165 = 24.24%). In the atypical squamous cell (ASC-US/ASC-H) category, the false-negative rate of the spectroscopy (3/126 = 2.38%) was also lower than that of the HPV test (9/126 = 7.14%). In the detection of high-grade abnormalities (cervical intraepithelial neoplasia 2 and worse), the spectroscopy had a 94% sensitivity (95% CI = 0.84–0.99), with a 22% specificity (95% CI = 0.15–0.31), an 90% negative predictive value (95% CI = 0.73–0.98), and a 34% positive predictive value (95% CI = 0.26–0.43) ($p = 0.00130$).

Conclusion: In the case of cytological abnormality, the MHS provides an immediate result based on advanced digital technology, and because of its outstanding false negative rate it is a great aid and should be considered in the triage of such patients.

Keywords: ASC-US, human papillomavirus, artificial intelligence, cervical intraepithelial neoplasia, spectroscopy

Krasznai ZT, Bagoly Zs, Nagy E, Farkas Zs, Póka R, Török P, Lampé R, Hernádi Z. [Multimodal hyperspectroscopy – the use of digital technology in cervical cancer screening]. *Orv Hetil.* 2021; 162(20): 790–799.

(Beérkezett: 2020. október 28.; elfogadva: 2020. december 5.)

Rövidítések

AGC-NOS = (atypical glandular cells, not otherwise specified) másképpen nem meghatározott atípusos mirigyhámsejtek; AGUS = (atypical glandular cells of undetermined significance) nem meghatározott jelentőségű atípusos mirigyhámsejtek; ASC-H = (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL) atípusos laphámsejtek, nem zárható ki a HSIL; ASC-US = (atypical squamous cells of undetermined significance) nem meghatározott jelentőségű atípusos laphámsejtek; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CIN = cervicalis intraepithelialis neoplasia; CIS = carcinoma *in situ*; CIV = invazív carcinoma; DE KK = Debreceni Egyetem, Klinikai Központ; ETT TUKEB = Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásaitikai Bizottság; FAD = flavin-adenin-dinukleotid; FIGO = (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség; HPV = humán papillomavírus; HR = (high risk) magas rizikó; HRHPV = (high-risk HPV) magas kockázatú HPV; HSIL = (high-grade squamous intraepithelial lesion) magas kockázatú intraepithelialis laphámsejt-eltávolítás; LEEP = (loop electrosurgical excision procedure) elektromos kacsakimetszéses módszer; LGCIN = (low-grade cervical intraepithelial neoplasia) alacsony fokú cervicalis intraepithelialis neoplasia; LSIL = (low-grade squamous intraepithelial lesion) alacsony fokú intraepithelialis laphámsejt-eltávolítás; LVSI = (lymphovascular space invasion) a nyirokérerek daganatos beszűrtsége; MHS = multimodális hiperspektroszkópia; MR = (moderate risk) közepes rizikó; NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NADH = nikotinamid-adenin-dinukleotid-H; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; RKEB/IKEB = Regionális Kutatásaitikai Bizottság/Intézményi Kutatásaitikai Bizottság

A méhnyakrák a nők körében a negyedik leggyakoribb daganatos megbetegedés és halálok a világon [1]. Mivel a betegség időben történő felismeréssel megelőzhető, illetve gyógyítható, a szekunder prevencióknak köszönhetően a hatékony szűrőprogramokkal rendelkező országokban mind a morbiditás, mind a mortalitás jelentősen csökkent az utóbbi évtizedekben [2].

A legelterjedtebb módszer a szűrésre, amelyet Magyarországon és a legtöbb országban használnak, a citológiai

mintavétel. Az eredmények értékelése a módosított Bethesda-klasszifikáció alapján történik [3]. A citológiai vizsgálat metodikai hátránya az alacsony szenzitivitása, amelynek értéke 48,5% és 70,9% között változhat [4]. Az alacsony szenzitivitás alapján feltételezhető az álnegatív eredmények magas száma, ami jelentős számú fel nem ismert esetet okoz. Az elmúlt évtizedek kutatási eredményei új technológiákat rendeltek a napjainkban is a méhnyakszűrés alapját képező citológiai vizsgálatokhoz. Tekintettel a humán papillomavírus (HPV) típusainak a méhnyakrák kialakulásában meghatározó kóroki szerepére [5], a citológiai módszer a szűrés pontosságának javítása érdekében HPV-teszttel egészíthető ki. A HPV-teszt szenzitivitása magasabb, mint az egyszeri citológiai mintavételé, illetve a betegség etiológiájából adódóan, negatív eredmény esetén a rák kialakulási kockázata nagyon alacsony [6]. Specifitása viszont alacsonyabb, ami jelentős számú álpozitív eredményt feltételez. Emiatt megnő azon betegek száma, akiket feleslegesen utalnak további vizsgálatokra, illetve kezelésre [4]. A fiatalabb populációban észlelt magas tranzienst HPV-fertőzöttségi arány miatt a teszt a 30 éves kor alatti nők szűrésére nem ajánlott [7]. A citológiai mintavétel HPV-teszttel történő kiegészítése (30 év feletti nők esetében) lehetővé teszi a szűrési intervallum 3 évről 5 évre történő növelését [8].

A fentiekből nyilvánvaló, hogy jelenleg is komoly feladat a nőgyógyászok számára a rendellenes citológiai leleteknek és a HRHPV- (high risk human papillomavirus) tesztek eredményeinek optimális menedzselése, különös tekintettel a citológiai leletek bizonytalan ASC-US-kategóriájára [9], amelyek kombinálódnak a különböző fokú onkológiai kockázatot képviselő HRHPV-típusok valamelyikének jelenlétével a vizsgálati mintákban [10]. Kézenfekvő ezekben az esetekben a kolposzkópiához viszonyulni, különösen, ha a technikai fejlődés, a digitalizáció lehetővé tette a hozzáférést annak továbbfejlesztett változatához [11]. Erre látunk jó példát a multimodális hiperspektroszkópia (MHS) alkalmazásában a méhnyakrák szekunder prevenciója, a méhnyakszűrés terén [12].

Mi indokolja törekvéseinket a méhnyakszűrés metodikájának javítására? A citológiai vizsgálat – mai méhnyakszűrés rendszerünk alapvető módszere – túlnyomórészt a cervixhám felszíni rétegeiből származó izolált sejtekhez fér hozzá, a mélyebb rétegekről kevéssé kiszámíthatóan tájékoztat. A méhnyakszűrés keretében jelenleg alkalmazott vizsgálmódszerek eredményei többnyire csak hekkkel a tényleges vizsgálatot követően állnak rendelkezésre [13]. A citológiai szűrést támogató kolposzkópia előnye a cervixhám *in situ* vizsgálata, továbbá, hogy azonnal, már a vizsgálat helyén hozzáférhető a vizsgálat eredménye [14]. Magyarországon a szűrést minden esetben kolposzkópos vizsgálattal egészítik ki, melynek során megfigyelhetők és pontosíthatók a méhnyakon látható elváltozások [15, 16]. A rendszeres használatból eredően Magyarországon a kolposzkópia – hagyományai révén – eddig is mélyen beágyazott volt a méhnyakrák-szűrés triázsvizsgálataiba [17]; szenzitivitása 56% és 89% közötti értékre tehető, míg specificitása 52% [14]. A vizsgálatnak hátránya, hogy kolposzkóp segítségével csak a méhnyakhám felszíni elváltozásait lehet vizsgálni, pedig a folyamat a legmélyebben fekvő basalis sejtek szintjéből indul ki, valamint az eredményt jelentősen befolyásolhatja a vizsgáló szakmai jártassága és hozzáértése [14].

A digitális technológia, majd pedig a mesterséges intelligencia alkalmazása talán az utóbbi néhány év legnagyobb fejlődései közé tartozik az orvostudományban is. Egyszerű méhnyakfelszíni képek kiértékelésében is nagy segítséget nyújthat, és nagy pontosságot eredményez [18]. Ugyanakkor az MHS technikai háttere lehetővé teszi a hám teljes vastagságának értékelését, átlépvé ezzel a szűrésben alkalmazott egyéb módszerek korlátait.

A citológiai vizsgálat lényegét érintő metodikai vonások („hiányosságok”) tehetőek felelőssé abban, hogy szenzitivitása kritika tárgya, jóllehet jelentősen eltér laboratóriumként. Ezt mintegy előre jelzi az ASC-US citológiai kategória eltérő előfordulási gyakorisága, amely 3,8% és 9,9% között változik az ATHENA-vizsgálat szerint [19, 20]. Mindentől nem független, hogy – ugyancsak az ATHENA-vizsgálat adatai szerint – a citológiai vizsgálat szenzitivitása 42,0–73,0% értékek között változik, jelentős számú álnegatív citológiai szűrés eredményt feltételezve. Ez utóbbi leletek gyakorisága széles skálán változik, és 10–50%-os szélsőértékekkel jellemezhető [10].

A hiperspektroszkópia módszere

Az MHS-méhnyakszkener az ASC-US bizonytalan citológiai eredmények triázának egy új lehetősége. A készülék az MHS elvén működik, amely a reflexiós spektroszkópia és a fluoreszcencia előnyeit egyesíti. A fény indukálta fluoreszcenciaspektroszkópia alkalmazását a colonadenoma és a nonadenomatoid elváltozások elkülönítésében már az 1990-es években vizsgálták [21]. A cervixspektroszkópia (MHS) mintegy rekonstruálja a

reflektált/szórt fény spektrális bontása, majd analízise alapján azt a cervixhám struktúrát, amelynek alapján a patológus is értékeli. Mindez kilátásba helyezi a klinikus vizsgálat számára egy, az „*in vivo* hisztológia” színvonalú értékelés lehetőségét, amelynek eredménye azonnal, már a vizsgálóasztal mellett rendelkezésre áll [22].

A fluoreszcenciaspektroszkópia működési elve, hogy megfelelő hullámhosszúságú (340 nm, 400 nm, 460 nm) fényvel történő gerjesztés hatására bizonyos sejtalkotók maguk is fényt bocsátanak ki [23]. Ezeket a sejtalkotókat endogén fluorofóroknak nevezik, idetartozik a FAD (flavin-adenin-dinukleotid), a NADH (nikotinamid-adenin-dinukleotid-H), egyes aromás aminosavak (triptofán, tirozin, fenilalanin), valamint az elasztin és a kollagén is [24, 25]. Az általuk kibocsátott fény detektálásához rendkívül érzékeny fényérzékelő rendszer szükséges.

A fluoreszcenciaspektroszkópia segítségével a carcinogenesis során bekövetkező anyagcsere-változások mutathatók ki [26]. A méhnyak szövetéből származó fluoreszcenciaspektrum az epitheliumban található sejtek és a stroma fluoreszcenciájából tevődik össze. Az epithelium fluoreszcenciaspektrumát a NADH és a FAD adja, amelyek a sejtek mitokondriumaiban találhatóak, és az anyagcsere-folyamatokban játszanak jelentős szerepet; mennyiségi változásokból a sejt metabolikus aktivitására lehet következtetni. A NAD redukált formája, míg a FAD oxidált formája fluoreszcens; az oxidált NAD⁺ csak nagyon gyengén, a redukált FADH₂ pedig egyáltalán nem fluoreszcens. A stroma fluoreszcenciája döntően a kollagénből származik [24].

A normál- és a diszplasztikus szövet fluoreszcenciaspektruma eltérő. Diszplasztikus szövetben a NADH, ezáltal az epithelium fluoreszcenciaintenzitása a sejtek megnövekedett metabolikus aktivitásának következtében növekszik, míg a kollagéne, így tehát a stromáé a megváltozott biokémiai tulajdonságok miatt csökken. Mivel mind a normál-, mind a diszplasztikus szövet fluoreszcenciájának nagy része a kollagénből származik, a kollagén által okozott intenzitáscsökkenés számottevőbb, mint a fokozott NADH-termelésből adódó intenzitásnövekedés. Ez a diszplasztikus szövet esetében megfigyelhető fluoreszcencia intenzitásában megfigyelhető csökkenés egyik magyarázata [27].

A reflexiós spektroszkópia során a méhnyakat széles sávú fényforrással világítják meg, mely a fehér és az ultraibolya fény kombinációját emittálva átvilágítja a hám minden rétegét, annak teljes vastagságát. A visszaverődő fény mennyiségét és hullámhosszát egy rendkívül érzékeny fotodetektor (spektrográf) segítségével mérik. Az így lement adatokból a csatlakozó számítógép egy speciális szoftver segítségével azonosítja a carcinogenesis metabolikus és morfológiai markereit, melyekből következtetni lehet a sejt, szövet morfológiai tulajdonságaira, amelyek a neoplasia során megváltoznak [23, 28]. Ez a módszer alkalmas lehet az egészséges, a praemalignus és a malignus szövet megkülönböztetésére, mivel a magban

a kromatin denzitásának növekedésével a reflektált fény jobban szóródik [25]. Az abszorpció mértékét a szöveti hemoglobinkoncentráció és az oxigénellátás is jelentősen befolyásolja, így a reflexiós spektrumon a daganatos elváltozást kísérő angiogenesis is értékelhető, amely fontos szerepet játszik a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) kialakulásában [29]. Az angiogenesis során kialakuló elváltozások azonosítása azonban korlátozott, a felgyorsult sejtosztódás miatt létrejött hámmegvastagodás következtében [27].

Ennek a két optikai modalitásnak az együttes alkalmazása révén a diszplastikus szövet anyagcsere- és morfológiai változásai egyszerre vizsgálhatók, ami jelentősen javítja a CIN diagnosztizálásának hatékonyságát [28]. A morfológiai markerek azonosak a patológus által értékelt, a CIN-elváltozásokat jellemző cito- és hisztopatológiai jegyekkel, mint a hám megvastagodása, a sejtmag/citoplazma arány megváltozása, a fokozott angiogenesis/angioneogenesis [22].

A készülék alapegysége magában foglalja a számítógépet, a monitort és a fényforrást. A kézi egység alkotja az optikai rendszert, amelyhez üreges cső csatlakozik – ennek távolabbi végét a hüvelybe kell felhelyezni úgy, hogy az a cervixre illeszkedjen [30].

Az MHS-méhnyakszkennerek klinikai alkalmazhatósága

A fenti képességek alapján az MHS alkalmazásának legnagyobb előnye a citológiai vizsgálat bizonytalan leleteinek pontosabb értékelése lehet, különös tekintettel az ASC-US-kategóriára [30]. A klinikai gyakorlatban való megjelenése számos előnnyel járhat: a készülék alkalmazásával a vizsgálat eredménye azonnal az orvos rendelkezésére áll, ezenfelül a betegek véleménye alapján az eljárás nem kellemetlenebb egy citológiai mintavételnél [31]. Számos tanulmány vizsgálta az MHS alkalmazhatóságát az ASC-US citológiai eredmények triázisában. Az MHS képes volt igen magas szenzitivitással a kevésbé súlyos és a súlyos hámváltozások megkülönböztetésére, ami nagy klinikai jelentőséggel bír a triázisvizsgálatok során [23, 30, 32].

Az MHS szenzitivitása a magas fokú elváltozások azonosításában szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kolposzkópos vizsgálaténál, és az alacsony fokú citológiai elváltozásokkal rendelkező nők csoportjában is 87,5% volt, ami szintén meghaladta a kolposzkópia 72,2%-os szenzitivitását [26]. Az eddigi vizsgálatok alapján az MHS magas szenzitivitása jelentősen javíthatja a méhnyakszűrés találati pontosságát.

Célkitűzés

Elsődleges célként az MHS-méhnyakszkennerek hatékonyságát vizsgáltuk a cervicalis dysplasiák detektálásában citológiai atípiá ± HPV-pozitivitás miatt hidegkés-

conisatióra vagy LEEP-kacskimetszésre váró betegeknel. További célunk volt a HPV-vizsgálat és a méhnyakszkennerek érzékenységének és specificitásának összehasonlítása, illetve az MHS alkalmazásának vizsgálata a citológiai alapú méhnyakszűrés találati biztonságának javítására, különös tekintettel az ASC-US-kategóriára.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkat a DE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján végeztük. A vizsgálatba 208 nőbeteg került beválogatásra 2017. 09. 15. és 2018. 11. 30. között. A bevonás feltételei a következők voltak: 18–75 év közötti életkor, a Bethesda-klasszifikáció szerinti citológia és 3 hónapnál nem régebbi HPV-teszt eredmények megléte. (Kizárólag a Bethesda-klasszifikáció szerint értékelt citológiai lelettel rendelkező betegek kerültek beválogatásra.) További beválogatási kritérium volt a betegnél már indikált, méhnyakon végzett műtét (hidegkés-conisatio vagy LEEP-kacskimetszés) citológiai atípiá ± HPV-pozitivitás miatt. A műtét során nyert szövettani minta eredménye biztosította a szűrőmódszerek hatékonyságának összehasonlítási alapját. Azon betegek esetében, akik nem rendelkeztek HPV-teszt-eredménnyel, a szűrést a tervezett műtét előtt elvégeztük.

A méhnyakszkennerekkel történő vizsgálatra a belegegyező nyilatkozat aláírását követően közvetlenül a tervezett méhnyakműtét előtt került sor. A vizsgálatok a cervicalis multimodális hiperspektroszkópia (MHS, Advanced Cervical Scan – LuViva) készülékkel (Guided Therapeutics, Inc., Norcross, GA, Amerikai Egyesült Államok) történtek. A hüvely feltárása után, a kézi egység műanyag csövének bevezetését követően, a készülék elvégezte a méhnyakhám teljes vizsgálatát, amely körülbelül 1 percet vett igénybe.

A betegek adatainak gyűjtését a MedSolution kórházi információs rendszer, illetve a kórlap-dokumentációk segítségével végeztük. Betegeink medián életkora 42 év volt, 38 betegünk volt 30 éves vagy fiatalabb korú. A citológiai mintavétel eredménye 205 esetben állt rendelkezésünkre. Értékelhető HPV-teszt 206 betegnél, míg MHS-vizsgálat 208 betegnél történt. A beválogatási kritériumoknak megfelelő betegeknel méhnyakbiopszia és a minta szövettani vizsgálata 166 beteg esetében történt meg (ebből 31 beteg volt ≤30 éves). Az eltérő szám oka, hogy a betegek egy része végül nem jelent meg az indikált méhnyakműtétre, vagy más intézményben végeztette el azt, illetve hogy a kiindulási citológiai eredmény végül negatívnak bizonyult. Mivel a szűrőmódszerek klinikai hatékonyságának összehasonlításakor ún. kemény végpontként a szövettani vizsgálat eredményét tekintjük referenciának, számításainkat a szövettani eredménnyel rendelkező 166 betegre vonatkoztattuk. A statisztikai próbákat SPSS és GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, Egyesült Államok) programok segítségével végeztük, a normalitás eloszlását Kolmogorov–Szmirnov-teszttel vizsgáltuk, statisztikai pró-

bákként χ^2 -, Fisher -féle egzakt és Mann–Whitney-féle U-tesztet alkalmaztunk.

Vizsgálatainkhoz megvoltak a szükséges etikai engedélyek: az alkalmazott LuViva multimodális hiperspektroszkóp rendelkezik Országos Műszertechnikai Engedéllyel, ezenkívül a vizsgálathoz RKEB/IKEB (4819-2017), ETT-TUKEB (35117-1/2017/EKU) és OGYÉI (OGYÉI 38488-6/2017) engedélyekkel rendelkeztünk.

Eredmények

A vizsgálati eredmények megoszlása

A citológiai eredmények között a leggyakrabban az ASC-US bizonytalan kategória fordult elő, összesen 147 beteg esetében. További citológiai eredmények: 14 esetben ASC-H, 35 esetben LSIL, 4 betegnél AGUS, 5 beteg negatív eredménnyel rendelkezett. 38 beteg esetében volt kimutatható HPV16/18-fertőzés, míg 39 esetben egyéb, magas kockázatú HPV-fertőzést azonosítottunk. Alacsony rizikójú HPV-fertőzése 35 betegnek volt. A méhnyakműtétek során nyert minták szövettani vizsgálati eredményeinek megoszlása a következő volt: 60 esetben negatív, 55 esetben CIN1, 31 esetben CIN2, 14 esetben CIN3, 4 esetben CIS és 2 esetben CIV (invazív daganat). A két invazív esetből egy adenocarcinoma (G2, pT1a1, pN0, pM0, FIGO IA1, LVSI negatív) és egy szintén mikroinvazív laphámcarcinoma (pT1a1, pN0, pM0, FIGO IA1) volt. A bevonási kritériumoknak megfelelő szövettani eredménnyel rendelkező betegek közül az MHS-méhnyakszkennerrel történt mérés során 28 esetben alacsony, 54 esetben közepes és 84 esetben magas rizikó kategóriájú eredmény született. A továbbiakban számításainkat azokra a betegekre vonatkoztatva végeztük el, akiknél megtörtént a méhnyakon végzett műtét, amely lehetővé tette a szövettani mintavételt és értékelést.

A statisztikai próbák elvégzéséhez a szövettani eredményeket két csoportba osztottuk: negatívnak tekintet-

tük a valóban negatív és a CIN1 (LGCIN)-elváltozásokat, míg a pozitív csoportba tartoztak a CIN2, illetve ettől súlyosabb elváltozások (CIN2+). Hasonlóan jártunk el a HPV-teszt és az MHS-vizsgálati eredmények esetében is. A spektroszkópia esetében az alacsony rizikó kategóriájú besorolást – „low risk” – negatívnak, míg a közepes és a magas rizikó kategóriájú besorolást – „moderate risk” (MR) és „high risk” (HR) – pozitívnak tekintettük. A HPV-teszt-eredményeknél a negatív és az alacsony rizikójú HPV-fertőzések alkottak egy csoportot; külön vettük azokat az eredményeket, amelyeknél magas rizikójú HPV-fertőzés igazolódott, ezek közül külön gyűjtöttük a HPV16- vagy -18-pozitivitás arányát.

Az 1. táblázat a beutalási citológiai és szövettani leletek korrelációját elemzi.

A citológiai vizsgálat eredményét viszonylag alacsony valódi pozitív arány mellett ($51/166 = 30,72\%$) az álpozitív leletek feltűnően magas aránya jellemezte ($115/166 = 69,28\%$). Az ASC, ASC-H kategóriákat ($87/126 = 69,05\%$), valamint a LSIL-kategóriát ($26/36 = 72,22\%$) külön is kifejezetten magas álpozitív arány jellemezte, ami mindenképpen szükségessé teszi újabb teszt beépítését a citológiai szűrés triázisába. Ennek lehetősége eddig a HPV-vizsgálat elvégzése mellett az MHS, melynek eredményeit a „szürke zónába” eső betegeknek az alábbiakban ismertetjük.

A 2. táblázat az MHS, a HPV-vizsgálat és a szövettani leletek korrelációját mutatja be az ASC-US/ASC-H/LSIL/AGUS citológiai lelettel beutaltak körében. Kiemelendő az MHS-leletek alacsony álnegatív ($3/166 = 1,80\%$) aránya. A HPV-leletek álnegatív aránya ennél magasabb ($11/165 = 6,66\%$). Az MHS valódi pozitív aránya is jobbnak bizonyult a HPV-vizsgálat eredményénél: míg az előbbinél ez $48/166 = 28,91\%$ -nak, a HPV-vizsgálat esetében $40/165 = 24,24\%$ -nak adódott. Az MHS-vizsgálat álpozitív aránya ugyanakkor kedvezőtlenebbnek bizonyult ($91/166 = 54,81\%$) a HPV-vizsgálat álpozitív arányánál ($40/165 = 24,24\%$). Ennek oka jelentős részben a gyulladással járó hámelváltozások okozta álpozitivitásból adódhat, ami a vizsgálat megfelelő proto-

1. táblázat | A beutalási citológiai és szövettani leletek korrelációja

Citológia	CIV	CIS	CIN3	CIN2	CIN1 (LGCIN)	Cervicitis, koilocytosis, regenerációs hám	Fiziológiás hám	Összesen	Álpozitív esetek
ASC, ASC-H, LSIL, AGUS	2	4	14	31	55	59	1	166	115/166 (69,28%)
ASC, ASC-H	1	4	14	20	37	50	–	126	87/126 (69,05%)
LSIL	1	–	–	9	16	9	1	36	26/36 (72,22%)
AGUS	–	–	–	2	2	–	–	4	2/4 (50,00%)

AGUS = nem meghatározott jelentőségű atípusos mirigyhámsejtek; ASC = atípusos laphámsejtek; ASC-H = atípusos laphámsejtek, nem zárható ki a HSIL; CIN = cervicális intraepithelialis neoplasia; CIS = carcinoma *in situ*; CIV = invazív carcinoma; HSIL = magas kockázatú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás; LGCIN = alacsony fokú cervicális intraepithelialis neoplasia; LSIL = alacsony fokú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás

2. táblázat | A cervixspektroszkópia korrelációja a szövettani leletekkel és a HPV-teszttel az ASC-US/ASC-H/LSIL/AGUS citológiai lelettel beutaltak körében

LuViva	CIV	CIS	CIN3	CIN2	CIN1 (LGCIN)	Inflamm. – posztinflamm. hám	Fiziológiás hám	Összesen
„High risk”	2	1	11	15	30	25	–	84
„Moderate risk”		3	2	14 Valódi pozitívok aránya: 48/166 (28,91%)!	14	20 Álpozitívok aránya: 91/166 (54,81%)	1	54
„Low risk”		–	1	2 Álnegatívok aránya: 3/166 (1,80%)!	11	14 Valódi negatívok aránya: 26/166 (15,66%)	–	28
Összesen	2	4	14	31	55	59		166
HPV16/18	1	2	12	9	6	8		38
Egyéb HRHPV-típus: HPV31/33/45/58/53/ 59/66/68	1	1	2	12 Valódi pozitívok aránya: 40/165 (24,24%)	12	11 Álpozitívok aránya: 40/165 (24,24%)		39
HRHPV-típus: negatív		–	–	4	20	11		35
HPV: negatív		1	–	6 Álnegatívok aránya: 11/165 (6,66%)	15	30 Valódi negatívok aránya: 77/165 (46,66%)	1	53
Összesen	1	4	14	31	53	59	1	165

AGUS = nem meghatározott jelentőségű atípusos mirigyhámsejtek; ASC-H = atípusos laphámsejtek, nem zárható ki a HSIL; ASC-US = nem meghatározott jelentőségű atípusos laphámsejtek; CIN = cervicalis intraepithelialis neoplasia; CIS = carcinoma *in situ*; CIV = invazív carcinoma; HPV = humán papillomavírus; HRHPV = magas kockázatú HPV; HSIL = magas kockázatú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás; inflamm. = inflammatorikus; LGCIN = alacsony fokú cervicalis intraepithelialis neoplasia; LSIL = alacsony fokú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás; posztinflamm. = posztinflammatorikus

kolljával (gyanú esetén gyulladáscellenes kezelés utáni MSH-vizsgálat) kiküszöbölhető, ugyanakkor a HPV okozta álpozitivitást a fenti kezelés nem befolyásolja.

Mivel a mindennapi gyakorlatban és vizsgálatunk szempontjából is talán a legkritikusabb citológiai kategória az ASC-US/ASC-H, a 3. táblázatban az MHS- és a HPV-vizsgálat eredményeinek a szövettani leletekkel való korrelációját az ASC-US/ASC-H citológiai lelettel beutaltak körében elemeztük. Figyelemre méltó az MHS álnegatív eredményeinek kiemelkedően alacsony aránya ($3/126 = 2,38\%$) a HPV-vizsgálattal való összehasonlításban ($9/126 = 7,14\%$). Az MHS-vizsgálat álpozitív aránya ($66/126 = 52,38\%$) ugyanakkor magasabbnak bizonyult a HPV-vizsgálaténál ($25/126 = 19,84\%$).

Elmondható, hogy a cervixspektroszkópiát és a HPV-tesztet egyaránt jellemzi az álnegatív leletek kiemelkedően alacsony aránya a citológiai vizsgálatot jellemző értékekhez képest. Úgy tűnik tehát, hogy a három módszer kombinálása szerencsésen kompenzálja a szűrés során alkalmazott egyes módszerek bizonyos téren nyújtott gyengébb teljesítményét.

Az MHS- és a HPV-vizsgálat eredményeinek statisztikai összesítése (szenzitivitás, specificitás, pozitív prediktív érték [PPV] és negatív prediktív érték [NPV]) az egyes csoportokban a 4. táblázatban látható.

Az MHS-méhnyakszkenner hatékonyságát az összes szövettani eredménnyel rendelkező betegen vizsgálva kiemelkedő, hogy az álnegatív esetek alacsony száma miatt magas, 94%-os szenzitivitással (95% CI = 0,84–0,99) azonosítja a CIN2-es vagy ennél súlyosabb hámelváltozásokat. Ugyanakkor a vizsgálat specificitása alacsonynak, 22%-nak (95% CI = 0,15–0,31) bizonyult. Továbbá az MSH-méhnyakszkennerrel mért alacsony rizikójú eredmény negatív prediktív értéke nagyon jó lett, 90% (95% CI = 0,73–0,98), szintén az álnegatív eredmények kevés számának következtében. Az MHS-vizsgálat pozitív prediktív értéke 34% volt (95% CI = 0,26–0,43) ($p = 0,0130$).

A gyulladás hatása

Ismert, hogy az MHS-vizsgálat eredményét a gyulladással állapotok befolyásolhatják. Azokban az esetekben, amikor figyelembe vettük a szövettani vizsgálat által igazolt méhnyakgyulladást, a CIN2-es vagy ennél súlyosabb elváltozások kizárására végzett MHS-vizsgálat szenzitivitása 96%-ra (95% CI = 0,86–0,99) javult, negatív prediktív értéke pedig 93%-ra (95% CI = 0,75–0,99). A vizsgálat specificitása 22% (95% CI = 0,15–0,30), pozitív prediktív értéke 35% (95% CI = 0,27–0,44) volt ($p =$

3. táblázat | A cervixspektroszkópia korrelációja a szövettani leletekkel és a HPV-teszt-eredményekkel az ASC-US/ASC-H citológiai lelettel beutaltak körében

LuViva	CIV	CIS	CIN3	CIN2	CIN1 (LGCIN)	Inflamm. – posztinflamm. hám	Fiziológiás hám	Összesen
„High risk”	1	1	11	9	19	22		63
„Moderate risk”		3	2	9	9	15		38
				Valódi pozitívok aránya 37/126 (29,36%)		Álpozitívok aránya: 66/126 (52,38%)		
„Low risk”		–	1	2	9	13		25
				Álnegatívok aránya: 3/126 (2,38%)		Valódi negatívok aránya: 23/126 (18,25%)		
Összesen	1	4	14	20	37	50		126
HPV16/18		2	12	5	2	6		27
Egyéb HRHPV-típus: HPV31/33/45/58/ 53/59/66/68	1	1	2	6	7	9	–	26
				Valódi pozitívok aránya: 30/126 (23,80%)		Álpozitívok aránya: 25/126 (19,84%)		
HRHPV-típus: negatív		–	–	4	14	10	–	28
HPV: negatív		1	–	4	14	26	–	45
				Álnegatívok aránya: 9/126 (7,14%)		Valódi negatívok aránya: 64/126 (50,79%)		
Összesen	1	4	14	19	37	51		126

AGUS = nem meghatározott jelentőségű atípusos mirigyhámsejtek; ASC-H = atípusos laphámsejtek, nem zárható ki a HSIL; ASC-US = nem meghatározott jelentőségű atípusos laphámsejtek; CIN = cervicalis intraepithelialis neoplasia; CIS = carcinoma *in situ*; CIV = invazív carcinoma; HPV = humán papillomavírus; HRHPV = magas kockázatú HPV; HSIL = magas kockázatú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás; inflamm. = inflammatorikus; LGCIN = alacsony fokú cervicalis intraepithelialis neoplasia; posztinflamm. = posztinflammatorikus

4. táblázat | A LuViva és a HPV-tesztek diagnosztikus hatékonysága 95%-os konfidenciaintervallum mellett

	Szenzitivitás	Specifitás	NPV	PPV
LuViva összes beteg	94% (95% CI = 0,84–0,99)	22% (95% CI = 0,15–0,31)	90% (95% CI = 0,73–0,98)	34% (95% CI = 0,26–0,43)
LuViva gyulladás nélkül	96% (95% CI = 0,86–0,99)	22% (95% CI = 0,15–0,30)	93% (95% CI = 0,75–0,99)	35% (95% CI = 0,27–0,44)
HPV ASC-US, ASC-H, LSIL, AGUS	78% (95% CI = 0,64–0,88)	65% (95% CI = 0,56–0,74)	87% (95% CI = 0,78–0,93)	50% (95% CI = 0,38–0,61)
LuViva ASC-US, ASC-H	92% (95% CI = 0,79–0,98)	25% (95% CI = 0,17–0,36)	88% (95% CI = 0,69–0,97)	35% (95% CI = 0,26–0,45)
HPV ASC-US, ASC-H	76% (95% CI = 0,60–0,88)	71% (95% CI = 0,61–0,80)	87% (95% CI = 0,77–0,94)	54% (95% CI = 0,40–0,68)

AGUS = nem meghatározott jelentőségű atípusos mirigyhámsejtek; ASC-H = atípusos laphámsejtek, nem zárható ki a HSIL; ASC-US = nem meghatározott jelentőségű atípusos laphámsejtek; CI = konfidenciaintervallum; HPV = humán papillomavírus; HSIL = magas kockázatú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás; LSIL = alacsony fokú intraepithelialis laphámsejt-elváltozás; NPV = negatív prediktív érték; PPV = pozitív prediktív érték

0,0029). Amennyiben a ≤ 30 éves korosztályban vizsgáltuk külön az MHS eredményeit, nem kaptunk szignifikánsan értékelhető eredményt az alacsony esetszámok miatt.

Megvizsgáltuk a HPV-teszt hatékonyságát is az ASC-US, ASC-H, LSIL és AGUS citológiai eredmény-

nyel rendelkező betegek esetében. A HPV-vizsgálat az összes magas rizikójú HPV-pozitivitásra számítva 78%-os (95% CI = 0,64–0,88) szenzitivitással és 65%-os specifitással (95% CI = 0,56–0,74) jelezte a középsúlyos és súlyos méhnyakelváltozásokat. A vizsgálat negatív prediktív értéke 87% (95% CI = 0,78–0,93), pozitív pre-

diktív értéke pedig 50% (95% CI = 0,38–0,61) volt ($p < 0,0001$). A ≤ 30 éves korosztályban a HPV esetében sem kaptunk értékelhető eredményt az alacsony esetszámok miatt.

Az ASC-US és ASC-H citológiai eltéréssel rendelkezők csoportjában külön vizsgáltuk az MHS-méhnyakszkenner alkalmazhatóságát: a spektroszkópia továbbra is igen magas, 92%-os (95% CI = 0,79–0,98) szenzitivitással azonosította a CIN2+-elváltozásokat, 25%-os (95% CI = 0,17–0,36) specificitás mellett. A negatív prediktív érték ebben az esetben 88% (95% CI 0,69–0,97), míg a pozitív prediktív érték 35% (95% CI = 0,26–0,45) volt ($p = 0,0175$).

A HPV-teszt hatékonyságának vizsgálatkor az összevont ASC-US és ASC-H kategóriákban azt találtuk, hogy a magas onkológiai kockázatú HPV-pozitivitás az MHS-vizsgálatánál kedvezőtlenebb, 76%-os szenzitivitással (95% CI = 0,60–0,88), 71%-os specificitás mellett (95% CI = 0,61–0,80) jelezte előre a középsúlyos és ezt meghaladó méhnyakelváltozásokat. A vizsgálat negatív prediktív értéke 87% (95% CI = 0,77–0,94), míg pozitív prediktív értéke 54% (95% CI = 0,40–0,68) volt ($p < 0,0001$).

Megbeszélés

A leggyakrabban alkalmazott rákszűrő vizsgálati módszer a citológiai mintavétel [33]. Az eredmények között azonban nagyon gyakori a bizonytalan kategóriák (ASC-US, ASC-H) előfordulása, amelyek jelentős diagnosztikai problémát képviselnek, és további kezelésük kihívást okoz a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ezen átmeneti kategóriák esetében a méhnyakrák kialakulási rizikójának megítélésére, illetve már fennálló rosszindulatú elváltozások *in situ* azonosítására régóta a triázs részét képezi a kolposzkópos vizsgálat [34]. A jelenlegi protokollok többségének ajánlása szerint ismétlődő citológiai eltérés esetén HPV-teszt elvégzése javasolt a további kezelés szükségességének megítélésére [34]. Fontos és előremutató esemény volt a HPV-teszt integrálása a méhnyakszűrési stratégiájába. Mint minden új módszer esetén, értékelésének alapvető célja volt annak megítélése, hogy alkalmazása milyen mértékben emeli a méhnyakszűrési minőségét. A kérdés felvetésének gyakorlati fontosságát jelzi, hogy a pozitív citológiai leletek túlnyomó többsége HRHPV-pozitivitással társul. Talán a legjelentősebb ebben a vonatkozásban az ALTS-vizsgálat [9], amely 90%-ban talált *Twigg*s [30] észlelésével hasonlóan egyidejű citológiai és HRHPV-pozitivitást. Különösen jelentős a HPV-teszt szerepe az ASC-US citológiai leletek mendszelésében (ASC-US-triázs).

Erre a problémára jelenthet megoldást az MHS, amely különböző hullámhosszúságú fénysugarak kibocsátásával pásztázza a méhnyak hámszövetét, így az teljes vastagságában vizsgálhatóvá válik [33]. A reflexiós spektroszkópia és a fluoreszcenciaspektroszkópia alkalmazhatóságát a rosszindulatú és a normálszövet megkülönböztetésére

számos tanulmányban igazolták. Így e bizonytalan kategóriák esetén egyből kiszűrhetővé válnának azok a betegek, akik valódi rizikóval rendelkeznek a méhnyakrák kialakulására, csökkentve ezzel a további vizsgálatok által okozott várakozási időt, betegségterhet és egészségügyi költségeket. Vizsgálatunk érdekes megfigyelése, hogy 1 esetben ASC-US-H/HPV-negatív lelet kombináció mellett az MHS magas kockázatot jelzett, és az elvégzett biopszia szövettani lelete korai invazív méhnyakrákot igazolt, azaz az MHS-triázs messzemenően eredményesnek bizonyult.

A vizsgálatunk keretében az ASC-US/ASC-H/LSIL/AGUS összevont csoportban előforduló 51, CIN2+ hisztopatológiai kategóriába sorolt biopsziás minta közül 48 esetben (94,12%) jelezte az MHS az onkológiai szempontból meghatározó jelentőségű szöveti elváltozást. Az MHS a közepes (MR-) és a magas rizikójú (HR-) kategóriában a HPV-nél hatékonyabb volt a CIN2+ kiemelése terén, ami kiemelkedőnek tekinthető.

Az MHS szempontjából álnegatív eseteket külön elemezve, 2 esetben a rendkívül heges cervix, 1 esetben pedig a jelentős endocervicalisatio miatt retrahálódott squamocolumnaris junctio azonosítható a háttérben. Ezekben az esetekben az MHS értéke korlátozott.

Az MHS az MR- és a HR-kategóriába helyezett 46 esetet inflammatorikus/posztinflammatorikus hám szövettani lelet mellett, az összevont ASC-US/ASC-H/LSIL/AGUS citológiai lelettel beutaltak körében. Továbbá a CIN1 (LGCIN)-elváltozások (44 eset) szinte kivétel nélkül társultak krónikus cervicitisszel a szövettani leírások szerint.

Fontos irodalmi adat [30] ezen esetek dinamikájára, prognózisára vonatkozóan, hogy már két éves követés során is minimálisan 10%-ban várható a CIN1-elváltozások progressziója a CIN2+-kategóriába, amit előre jelez az MHS, ezeket az eseteket a HR- és az MR-kategóriába helyezve.

Mivel a krónikus gyulladás a perzisztáló HPV-infekció hajlamosító tényezője, a CIN1-hordozó páciensek jelentős hányada tehát dinamikájukban progresszióra hajlamos, emelkedett kockázatú elváltozásokat hordozhat, ám az MHS alkalmazhatóságára ezek előrejelzésében további klinikai tanulmányok szükségesek [35, 36].

Nem zárható ki továbbá, hogy azokban az esetekben, amikor az MHS HR- vagy MR-jelzést adott, és a hisztológiai vizsgálat „csupán” CIN1 (LGCIN) vagy enyhébb elváltozást talált, az MHS annak alapján értékelt így, hogy olyan, a carcinogenesis szempontjából jelentős morfológiai és/vagy biokémiai eltéréseket észlelt, amelyeket mai tudásunk szerint a patológiai értékelés nem észlel, vagy ha igen, kisebb onkológiai jelentőséget rendel hozzájuk.

Mindezen megfigyelések a méhnyakszűrési gyakorlatára úgy fordíthatók le, hogy az MHS fő erősségének a CIN2+-esetek (CIN2, CIN3, CIS, CIV) azonosítása bizonyult a citológiai leletek negatív/bizonytalan, ASC-US/ASC-H/LSIL/AGUS kategóriáin belül. Az MHS a

vizsgálati mintában szövettani vizsgálattal igazolt CIN2+-esetek 94,12%-át jelezte (48/51). Az MHS az ASC-US/ASC-H lelettel beutaltak több mint egynegyedében (36/126 = 28,57%) jelezte a CIN2+-elváltozásokat a cervicalis hámban. Az MHS jó teljesítményét jelző adat továbbá, hogy a biopsziás mintákban szövettani vizsgálattal igazolt CIN2+-esetek 92,3%-át jelezte (36/39) ebben a „border-line” citológiai kategóriában.

A HPV-teszt erősségének ugyanakkor egy citológia, HPV-teszt, MHS „szűrési triászban” az alacsony kockázatot képviselő kategóriák (CIN1, cervicitis) „triáza” bizonyult a fenti „border-line” citológiai súlyossági fokozatba sorolt kenetek körében.

A két módszer kombinálása így mintegy kiegészíti, támogatja egymást, amint azt hazai szűrési protokoll-javaslatok is tükrözik [13]. A gyakorlatban tehát az MHS integrálása szűrési rendszerünkbe javíthatja jelenlegi, citológiai alapú méhnyakszűrési rendszerünk minőségét, a kombináció útján kompenzálva a citológiai vizsgálat inert gyenge pontjait.

Hangsúlyoznunk kell, hogy a citológiai vizsgálat érdemei a méhnyakszűrésben elvitathatatlanok [3]. Amikor gyenge pontjairól teszünk említést, nem a kenetvételi technika vagy az értékelő hibájáról van szó, hanem a citológiai mint szűrő módszer az évek során nyilvánvalóvá váló és napjainkban egyre inkább előtérbe kerülő inert korlátairól [10, 19, 20, 37, 38].

A HPV-teszt integrálása a méhnyakszűrésbe lényegesen javította a szűrés hatékonyságát. Az elemzés kiterjesztése a LSIL- és AGC-NOS-esetekre megerősítette azt a véleményünket, hogy a „HPV-triász” nem mindig segíti a klinikust az ASC-US megítélésében. Ugyanis a CIN2+-elváltozásokhoz kapcsolódó HPV-teszt-eredményeket többször a klinikus által nehezen súlyozható „egyéb HRHPV-típus” dominálja (16/50 = 32,00%), de előfordulnak HRHPV-negatív és HPV-negatív teszt-eredmények is. Az egyértelműbb prognosztikai jelentőségű HPV16/18-as típusok pedig (24/50 = 48,00%) arányban fordultak elő.

Megfigyeléseink alátámasztják, hogy hazai méhnyakszűrési rendszerünk minősége javításának újabb lehetősége az *in vivo* cervixspektroszkópia. A vizsgálatot a betegek jól viselték, eredménye a három kockázati kategóriában könnyen áttekinthető és a vizsgálat helyén azonnal hozzáférhető. Kiemelendő a vizsgálat magas szenzitivitása és negatív prediktív értéke.

Következtetés

Évtizedekre visszanyúló citológiai és a HPV-infekció-méhnyakrák kapcsolat kutatása terén szerzett tapasztalataink birtokában úgy találtuk, hogy cervicalis spektroszkópia dinamikus képet ad a cervixhámban folyó onkológiai jelentőségű elváltozásokról, továbbá képes a CIN2+-esetek azonosítására, a citológiai rákszűrés bizonytalan kategóriáiban. Hazai méhnyakszűrési rendszerünkbe a vizsgálat könnyen beilleszthető, és az ASC-US-

triász újabb lehetőségét nyújtja. A cervicalis multimodális hiperspektroszkópia (MHS, Advanced Cervical Scan) abban az értelemben is a jövőbe mutat, hogy előrelépést képvisel a digitális technológia felé a méhnyakszűrésben, amelynek terén intenzív kutatások indultak el [18].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. Z. T.: Irodalomkutatás, a vizsgálatok tervezése, kivitelezése, a kézirat megírása, szerkesztése. B. Zs.: Statisztikai analízisek elvégzése, a kézirat megírása; N. E.: A betegadatok kigyűjtése, rendszerezése, irodalomkutatás, a kézirat megírása, táblázatok készítése, szerkesztése. F. Zs.: Irodalomkutatás, a vizsgálatok kivitelezése, táblázatok készítése, szerkesztése. P. R.: A vizsgálati etikai engedélykérelmek beadása, a kézirat szerkesztése. T. P.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása, szerkesztése. L. R.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása, szerkesztése. H. Z.: A vizsgálatok tervezése, kivitelezése, irodalomkutatás, a kézirat megírása, szerkesztése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak *Majoros Károlynak* a LuViva készülék rendelkezésükre bocsátásáért és szakmai támogatásáért.

Irodalom

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424. [Erratum: *CA Cancer J Clin.* 2020; 70: 313.]
- [2] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25: 16–27.
- [3] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114–2119.
- [4] Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002; 288: 1749–1757.
- [5] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12–19.
- [6] Schiffman M, Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2324–2331.
- [7] Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 368–383.
- [8] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines

- for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 147–172.
- [9] ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1383–1392.
- [10] Wright TC Jr, Stoler MH, Behrens CM, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 46.e1–46.e11.
- [11] Alvarez RD, Wright TC Jr. Increased detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia utilizing an optical detection system as an adjunct to colposcopy. *Gynecol Oncol.* 2007; 106: 23–28.
- [12] Wade R, Spackman E, Corbett M, et al. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix – DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013; 17: 1–240, v–vi.
- [13] Koiss R, Boncz I, Hernádi Z, et al. Proposal for the modernization of cervical screening procedure in Hungary. [Javaslat a hazai méhnyakszűrési eljárásrend korszerűsítésére.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 2062–2067. [Hungarian]
- [14] Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol.* 2003; 89: 424–428.
- [15] Kovács A, Döbrössy L, Budai A, et al. The state of organized cervical screening program in Hungary in 2006. [A népegészségügyi méhnyakszűrés helyzete Magyarországon 2006-ban.] *Orv Hetil.* 2007; 148: 535–540. [Hungarian]
- [16] Papp Z. (ed.) The handbook of gynecology. [A nőgyógyászat kézikönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016. [Hungarian]
- [17] Hernádi Z. Gynecological oncology. [Nőgyógyászati onkológia.] Therapia Kiadó, Budapest, 2004. [Hungarian]
- [18] Guo P, Xue Z, Mtema Z, et al. Ensemble deep learning for cervix image selection toward improving reliability in automated cervical precancer screening. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 451.
- [19] Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 880–890.
- [20] Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 184.e1–184.e11.
- [21] Cothren RM, Richards-Kortum R, Sivak MV Jr, et al. Gastrointestinal tissue diagnosis by laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1990; 36: 105–111.
- [22] DeSantis T, Chakhtoura N, Twigg L, et al. Spectroscopic imaging as a triage test for cervical disease: a prospective multicenter clinical trial. *J Low Genit Tract Dis.* 2007; 11: 18–24.
- [23] Ferris DG, Lawhead RA, Dickman ED, et al. Multimodal hyperspectral imaging for the noninvasive diagnosis of cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2001; 5: 65–72.
- [24] Drezek R, Brookner C, Pavlova I, et al. Autofluorescence microscopy of fresh cervical-tissue sections reveals alterations in tissue biochemistry with dysplasia. *Photochem Photobiol.* 2001; 73: 636–641.
- [25] Yamal JM, Zewdie GA, Cox DD, et al. Accuracy of optical spectroscopy for the detection of cervical intraepithelial neoplasia without colposcopic tissue information; a step toward automation for low resource settings. *J Biomed Opt.* 2012; 17: 047002.
- [26] Ebisch RM, Hermens M, van den Akker PA, et al. Multimodal hyperspectroscopic imaging for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21: 166–170.
- [27] Drezek R, Sokolov K, Utzinger U, et al. Understanding the contributions of NADH and collagen to cervical tissue fluorescence spectra: modeling, measurements, and implications. *J Biomed Opt.* 2001; 6: 385–396.
- [28] Freeberg JA, Serachitopol DM, McKinnon N, et al. Fluorescence and reflectance device variability throughout the progression of a phase II clinical trial to detect and screen for cervical neoplasia using a fiber optic probe. *J Biomed Opt.* 2007; 12: 034015.
- [29] Mourant JR, Marina OC, Hebert TM, et al. Hemoglobin parameters from diffuse reflectance data. *J Biomed Opt.* 2014; 19: 037004.
- [30] Twigg LB, Chakhtoura NA, Ferris DG, et al. Multimodal hyperspectroscopy as a triage test for cervical neoplasia: pivotal clinical trial results. *Gynecol Oncol.* 2013; 130: 147–151.
- [31] Ferris DG, Litaker MS, Dickman ED, et al. Women’s responses to cervical interrogation by fluorescent and reflective spectroscopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2003; 7: 299–303.
- [32] Werner CL, Griffith WF 3rd, Ashfaq R, et al. Comparison of human papilloma virus testing and spectroscopy combined with cervical cytology for the detection of high-grade cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2007; 11: 73–79.
- [33] Pandey K, Pradhan A, Agarwal A, et al. Fluorescence spectroscopy: a new approach in cervical cancer. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62: 432–436.
- [34] Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 829–846.
- [35] Discacciati MG, Gimenes F, Pennacchi PC, et al. MMP-9/RECK imbalance: a mechanism associated with high-grade cervical lesions and genital infection by human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24: 1539–1547.
- [36] Boccardo E, Lepique AP, Villa LL. The role of inflammation in HPV carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1905–1912.
- [37] Raab SS, Zaleski MS, Silverman JF. The cost-effectiveness of the cytology laboratory and new cytology technologies in cervical cancer prevention. *Am J Clin Pathol.* 1999; 111: 259–266.
- [38] Karimi-Zarchi M, Peighambari F, Karimi N, et al. A comparison of 3 ways of conventional Pap smear, liquid-based cytology and colposcopy vs cervical biopsy for early diagnosis of premalignant lesions or cervical cancer in women with abnormal conventional Pap test. *Int J Biomed Sci.* 2013; 9: 205–210.

Krasznai Zoárd Tibor dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: krasznaitz@gmail.com)