

# A transzplantált szív kilökődésének előrejelzése endomyocardialis biopsziás minták mesterségesintelligencia-alapú patológiai vizsgálatával

Szferle Csaba dr.<sup>1</sup> ■ Sághi Márton dr.<sup>1</sup> ■ Nagy Beáta dr.<sup>1</sup>  
Horváth Péter dr.<sup>2, 3</sup> ■ Kriston András<sup>2, 3</sup> ■ Kovács Ferenc<sup>2, 3</sup>  
Krenács Tibor dr.<sup>1</sup> ■ Fintha Attila dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>2</sup>HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged

<sup>3</sup>Single-Cell Technologies Kft., Szeged

**Bevezetés:** A digitális képanalízisen alapuló technológiáknak egyre nagyobb szerepük van a patológiai diagnosztikában. Mesterségesintelligencia-alapú adatelemzéssel a szemkontrollnál objektívebb, részletes morfológiai jellemzésre nyílik lehetőség, ami a leletezés idejét is csökkentheti.

**Célkitűzés:** Jelen dolgozatunkban célul tűztük ki a BIAS (Single-Cell Technologies) képelemző program sejtmagfelismerő és sejtmag-elkülönítő képességének optimalizálását.

**Módszer:** Ehhez 5-5 szívtranszplantált eset Gr0R, Gr1R, Gr2R stádiumú endomyocardialis biopsziájának hematoxin-eozin-festett, digitalizált metszetén lymphocyták, myocyták és egyéb szöveti struktúrák felismerését, valamint morfológiai jellemzőit (távolság, denzitás) vizsgáltuk.

**Eredmények:** BIAS-elemzésünk a lymphocytadenzitás-átlagok emelkedését igazolta a graftrejekció szövettani jeleinek progressziója során (Gr0R: 127,02/mm<sup>2</sup> < Gr1R: 324,03/mm<sup>2</sup> < Gr2R: 686,49/mm<sup>2</sup>), ahol a Gr0R<Gr1R eredmények mutattak szignifikáns különbséget. A lymphocyták legközelebbi egymástól mért távolságának átlaga is ennek megfelelően változott (Gr0R: 32,44 μm > Gr1R: 19,37 μm > Gr2R: 11,63 μm), az utóbbi kettő értékei szignifikánsan a Gr0R-esetek alatt maradtak. A myocytákhoz közeli, távolsági sorrendben az első tíz lymphocytát jellemző myocytá-lymphocytá-távolságok átlagai hasonló módon alakultak (Gr0R: 55,32–193 μm > Gr1R: 35,16–109,96 μm > Gr1R: 32,46–92,95 μm), vagyis a Gr0R-esetekben a lymphocyták átlagos távolsága a myocytáktól szignifikánsan nagyobb volt, mint a többi csoportban. Az intramyocardialis kötőszövet mennyisége 1 mm<sup>2</sup> szívizomzatban jelentős emelkedés (Gr0R: 1013,72 μm<sup>2</sup>, Gr1R: 1942,65 μm<sup>2</sup>) után mérséklődött (Gr2R: 1686,79 μm<sup>2</sup>), míg az intramyocardialis oedema mérsékelt csökkenés után emelkedett (Gr0R: 202,42 μm<sup>2</sup>, Gr1R: 181,56 μm<sup>2</sup>, Gr2R: 273,91 μm<sup>2</sup>) a rejekció progressziója során.

**Megbeszélés:** Mesterséges intelligencián alapuló módszerünk – megfelelő tanulás után – alkalmas a lymphocyták, myocyták és a kötőszövet mennyiségének, az oedema mértékének, valamint a kilökődés szempontjából fontos morfológiai paramétereknek (távolság, denzitás) az objektív patológiai elemzésére transzplantált szív endomyocardialis biopsziáiban.

**Következtetés:** A komplex digitális képanalízis ígéretes segítség lehet a szívtranszplantáltak szervkilökődésének hatékony patológiai értékelésében és előrejelzésében.

Orv Hetil. 2024; 165(44): 1728–1734.

**Kulcsszavak:** szívtranszplantáció, endomyocardialis biopszia, mesterséges intelligencia, digitális képelemzés

## Pathology of transplanted heart rejection using artificial intelligence-based image analysis of endomyocardial biopsies

**Introduction:** Technologies based on digital image analysis are becoming an increasingly prominent feature of pathological diagnostics. The application of artificial intelligence to data analysis has the potential to offer a more objective and detailed morphological characterization than that achievable through visual inspection. This could lead to a reduction in the time necessary for a diagnosis to be reached.

**Objective:** The aim of this study was to optimize the nuclear recognition and nuclear separation capabilities of the image analysis software BIAS (Single-Cell Technologies).

**Method:** To this end, the recognition and morphological characteristics (distance, density) of five to five Gr0R, Gr1R, Gr2R stage endomyocardial biopsies of hematoxylin-eosin stained, digitized sections of lymphocytes, myocytes, and other tissue structures were investigated.

**Results:** The data demonstrated a clear increase in lymphocyte density averages during the progression of histological signs of graft rejection (Gr0R: 127.02/mm<sup>2</sup> < Gr1R: 324.03/mm<sup>2</sup> < Gr2R: 686.49/mm<sup>2</sup>), with the results for Gr0R showing a significant difference compared to Gr1R. The mean distance between lymphocytes exhibited a corresponding variation (Gr0R: 32.44 μm > Gr1R: 19.37 μm > Gr2R: 11.63 μm), with the latter two values being significantly below the Gr0R cases. The mean myocyte-lymphocyte distances of the first ten lymphocytes in order of distance from the myocytes were found to be similar (Gr0R: 55.32–193 μm > Gr1R: 35.16–109.96 μm > Gr2R: 32.46–92.95 μm). This indicates that the mean distance of lymphocytes from myocytes in Gr0R cases was significantly greater than in the other groups. In 1 mm<sup>2</sup> of myocardium, the mass of intramyocardial connective tissue exhibited a notable decline following a substantial increase (Gr0R: 1013.72 μm<sup>2</sup>, Gr1R: 1942.65 μm<sup>2</sup>, Gr2R: 1686.79 μm<sup>2</sup>). Conversely, the prevalence of intramyocardial oedema demonstrated an appreciable surge subsequent to a moderate decline (Gr0R: 202.42 μm<sup>2</sup>, Gr1R: 181.56 μm<sup>2</sup>, Gr2R: 273.91 μm<sup>2</sup>) throughout the progression of the rejection process.

**Discussion:** The results of our study indicate that our artificial intelligence-based method, when adequately trained, is suitable for objective pathological analysis of lymphocyte, myocyte and connective tissue volume, as well as the extent of oedema and morphological parameters (distance, density) that are important from the perspective of rejection in endomyocardial biopsies of transplanted hearts.

**Conclusion:** Complex digital image analysis may prove to be a valuable tool for the efficient pathological evaluation of organ rejection in heart transplant recipients.

**Keywords:** heart transplantation, endomyocardial biopsy, artificial intelligence, digital image analysis

Szferle Cs, Sági M, Nagy B, Horváth P, Kriston A, Kovács F, Krenács T, Fintha A. [Pathology of transplanted heart rejection using artificial intelligence-based image analysis of endomyocardial biopsies]. *Orv Hetil.* 2024; 165(44): 1728–1734.

(Beérkezett: 2024. augusztus 14.; elfogadva: 2024. augusztus 30.)

### Rövidítések

BIAS = (Biological Image Analysis Software) biológiai képelemző szoftver; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; dd-cfDNA = (donor-derived cell-free DNA) donoreredetű sejtmentes dezoxiribonukleinsav; HE = hematoxilin-eozin; ISHLT = (International Society for Heart and Lung Transplantation) Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság; NK-sejt = (natural killer cell) természetes ölósejt; SD = standard deviáció

A szívelégtelenséggel járó közegészségügyi problémák egyre nagyobb kihívást jelentenek a modern orvostudomány számára. Bár az elmúlt évtizedekben a szívelégtelenség prognózisa szignifikánsan javult, továbbra is az életminőséget rontó, a várható élettartamot jelentősen csökkentő kórkepről beszélhetünk. A szívelégtelenség a fejlett országok lakosságának közel 2%-át érinti, ez a szám Magyarországon megközelítőleg 200 000 beteget jelent [1].

Az elmúlt évtizedekben a kezelésre refrakter, terminális szívelégtelenség legelfogadottabb terápiájává a szívtranszplantáció vált [2]. Magyarországon az EuroTransplanthoz való csatlakozást követően jelentősen javult a megfelelő donor kiválasztásának lehetősége, és ennek köszönhetően 2019-ben 1 millió lakosra levetítve 7,4

szívátültetést végeztek el hazánkban [3]. A sebészeti eljárások és az orvosi kezelések fejlődése ellenére a transzplantált szív funkciózavara még mindig a transzplantáció utáni halálozás fő oka [4]. A posztoperatív graftdiszfunkció egységes leírása nem egyértelmű, mivel klinikai megjelenése, etiológiája és lehetséges kezelési módjai széles spektrumon mozognak. Megkülönböztetünk korai és késői graftdiszfunkciókat.

A Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság (ISHLT) a közelmúltban elfogadott egy konszenzusos dokumentumot, amelyben rögzítik a korai graftdiszfunkció definícióját, megkülönböztetve elsődleges, illetve másodlagos korai graftfunkciózavarokat. Az elsődleges korai graftdiszfunkció hátterében nem áll fenn egyértelmű etiológia, míg a másodlagos korai graftdiszfunkció hátterében egyértelműen azonosítható leggyakoribb kiváltó ok a pulmonalis hypertonia. Hiperakut rejeckió, műtéti komplikációk, illetve egyéb, nem azonosított szívbetegségek ritkábban fordulnak elő [5, 6]. A késői graftdiszfunkciót a szívelégtelenség tipikus tünetei, illetve diagnosztikai módszerekkel mérhető funkcióvesztés jellemzi. A leggyakoribb okok az akut celluláris rejeckió, az antitestmediált rejeckió, a cardialis allograftvasculopathia, de előfordulhat pericarditis és amyloidosis is [7].

**1. táblázat** | A Nemzetközi Szív- és Tüdőtranszplantációs Társaság (ISHLT) 2005-ben kiadott kritériumai az akut sejtrejekció szövettani diagnosztikájához [11]

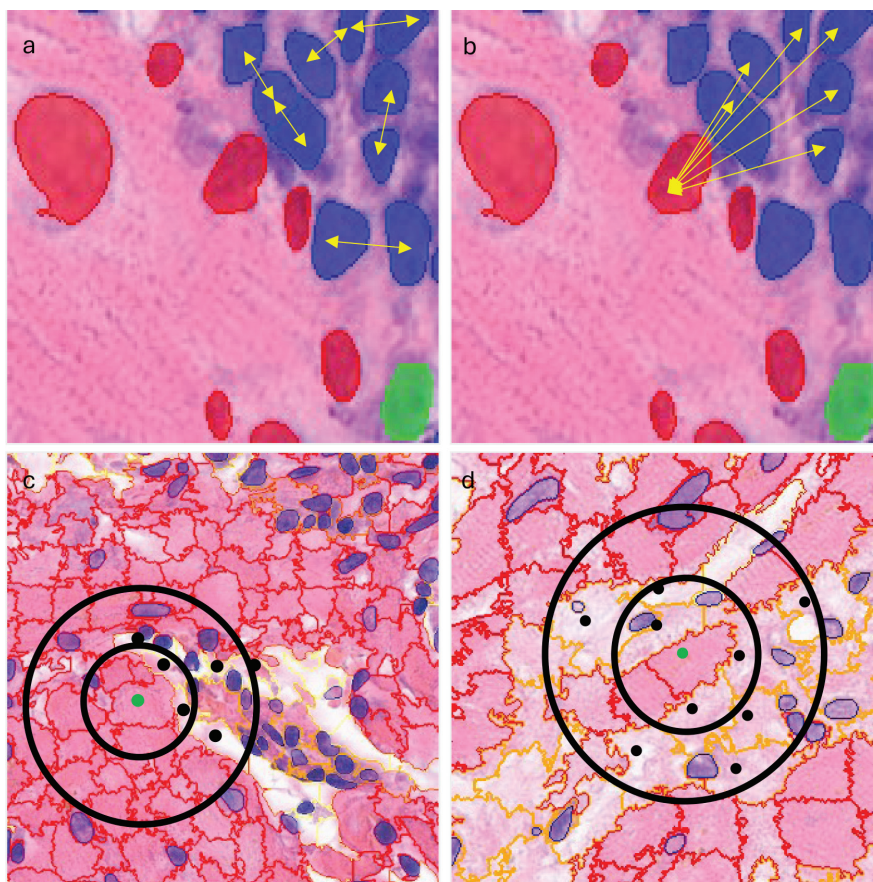
Grade	Szövettani lelet
Grade 0. (Gr0R)	Nincs kilökődés
Grade 1., enyhe (Gr1R)	Interstitialis és/vagy perivascularis infiltrátum, legfeljebb 1 lymphocytacsoportban látható szívizomsejt-károsodás
Grade 2., mérsékelt (Gr2R)	Két vagy több lymphocytacsoport, szívizomsejt-károsodással
Grade 3., súlyos (Gr3R)	Diffúz infiltrátum multifokális myocytakárosodással + oedema + vérzés + vasculitis

A beültetett szerv működésének monitorozására alkalmas legmodernebb technikák egyike a vérben keringő donoreredetű sejtmentes DNS (dd-cfDNA) mennyiségének mérése, mely technikát a Semmelweis Egyetemen a közelmúltban vezették be, eredményét pedig *Teszák és msaí* publikálták [8]. Eredményeik alapján a reguláris surveillance-biopsziák 88%-a biztonságosan elhagyható volt a dd-cfDNA-értékek alapján, ugyanakkor az akut celluláris rejekció pontos diagnózisához továbbra is az endomyocardialis biopszia kórszövettani elemzése szükséges [8, 9]. Az ISHLT legalább három szövetmintát javasol patológiai elemzésre, és legalább 3-3 metszeten

hematoxin-eozin (HE)-festést javasol, valamint további metszetek felhasználhatók CD3, CD20, CD68 és CD21 immunhisztokémiai vizsgálatokra [10, 11]. A diagnózis alapja a gyulladással azonosítása, melyben a domináns sejtek a T-lymphocyták [2]. Az ISHLT ajánlása alapján jelenleg 4 fő kategóriába sorolható az akut celluláris rejekció kórszövettani képe (*1. táblázat*) [11].

A mesterséges intelligencia az 1950-es megjelenése óta az orvostudományban is egyre nagyobb szerephez jut. A gépi tanuláson, de még inkább a neuralis hálózatok működésén alapuló ún. mélytanulási algoritmusoknak köszönhetően a mesterséges intelligencia óriási potenciált kínál a modern orvoslásban, legyen szó differenciáldiagnosztikáról, személyre szabott kezelésekről vagy diagnosztikai eszközök optimalizálásáról [12]. A bőrgyógyászat területén a daganatok keresésében és szűrésében nyújtanak nagy segítséget a mesterségesintelligencia-alapú képanalizáló módszerek [13].

Kísérletes munkánkban a Single-Cell Technologies Kft. által fejlesztett komplex szövettani képelemző programot (Biological Image Analysis Software – BIAS) használtuk. A BIAS-algoritmus széles körű objektumsegmentálási funkciókkal rendelkezik, így nagyszámú sejt-komponens, citoplazma, sejt-mag és extracelluláris mátrix elkülönítésére képes.



**1. ábra** | a), b) A lymphocytá-lymphocytá-távolságok, illetve a myocytá-lymphocytá-távolságok mérésének vázlata (piros: myocytá, kék: lymphocytá, zöld: egyéb). c), d) Az intramiocardialis kötőszövet, illetve oedema mérésének vázlata (kék: sejt-mag, piros: myocytá-citoplazma, narancssárga: kötőszövet, citromsárga: oedema)

## Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének digitális archívumából 5 páciens 3 db, időben egymást követő mintáját választottuk, mindig Gr2R, Gr1R, Gr0R sorrendben. Mindegyik esetből kiválasztottuk 1-1 HE-festett metszet digitalizált tárgylemezét, s ezeket a BIAS-programba importáltuk. A programmal azonosítottuk a sejtmagokat, illetve a vizsgálni kívánt szöveti struktúrákat. A metszeteken azonosított objektumok osztályozását két, általunk létrehozott képtanító adatbázissal végeztük el. Az elsővel a szöveti struktúrákat osztályoztuk, amelynél a következő 5 osztályt hoztuk létre: műtermék, „üres” terület, oedema, myocytá-citoplazma és kötőszövet; minden egyes osztály 1000-1000, manuálisan annotált elemet tartalmazott. A második adatbázissal a sejtmagokat 6 osztályba soroltuk: lymphocytá, myocytá, fibrocytá, endothel, hibásan felismert sejtmagok és az „egyéb” kategória. Minden osztályban 1000-1000, manuálisan azonosított elem szerepelt (1. ábra). Mindkét adatbázis valamennyi vizsgált tárgylemezről tartalmazott annotált elemet. A BIAS hatékonyságának monitorozására belső validálást végeztünk, vagyis a létrehozott adatbázist visszaellenőriztük a BIAS-programban, és statisztikai jellemzést alkottunk a kapott eredmények alapján.

A BIAS által felismert és osztályozott objektumokat elemezve első megközelítésként megmértük a lymphocyták denzitását. A lymphocytadenzitás jellemzésére a teljes szövetminta területét és a lymphocytá számosságának arányát számoltuk ki. Az adatokat tovább elemezve, a lymphocytáfókuszok jellemzésére megmértük minden lymphocytához legközelebbi lymphocytá távolságát a lymphocyták koordinátaadatai alapján. Továbbá megmértük minden myocytához távolsági sorrendben a 10 legközelebbi lymphocytá távolságát a myocyták és lymphocyták koordinátaadatai alapján. A felismert és osztályozott szöveti struktúra-objektumok alapján jellemeztük a kötőszövet felszaporodásának, illetve az oedemának a mértékét. Minden myocytá körül 10–100  $\mu\text{m}$ -es kon-

centrikus körben, 10  $\mu\text{m}$ -es léptékben, összegeztük azoknak a kötőszöveti, illetve oedemastruktúráknak a területét, amelyeknek a középpontja a myocytá köré vont körben volt, majd a mért kötőszövetet tartalmazó és oedemás területet, és ezen adatok alapján a mért kötőszöveti, illetve oedematerület arányát számoltuk ki a myocyták teljes területéhez viszonyítva (1. ábra).

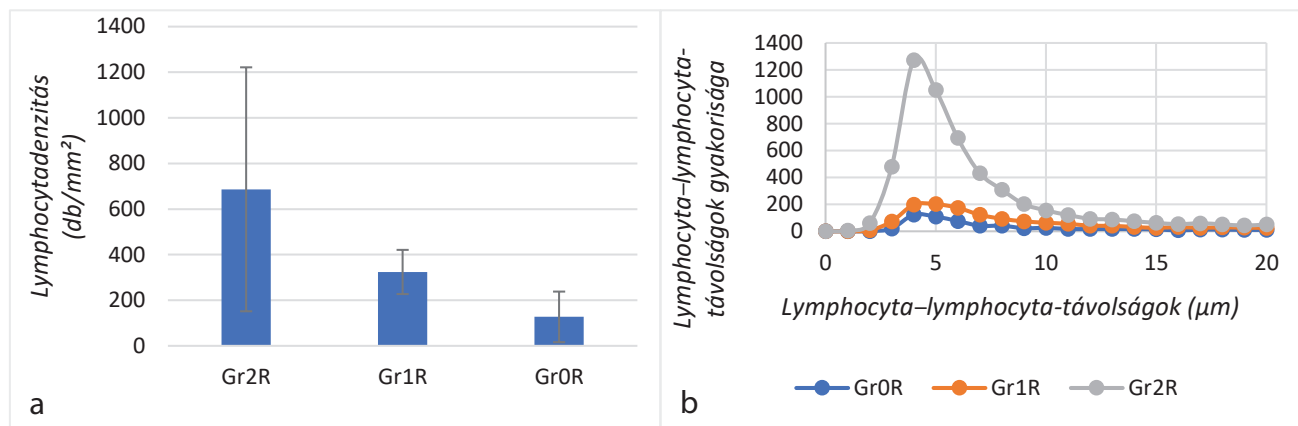
A nyers adatok elemzését, a denzitás, illetve a távolság számítását Excel-programban (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) végeztük, statisztikai elemzésre pedig a Student-féle  $t$ -próbát használtuk.

## Eredmények

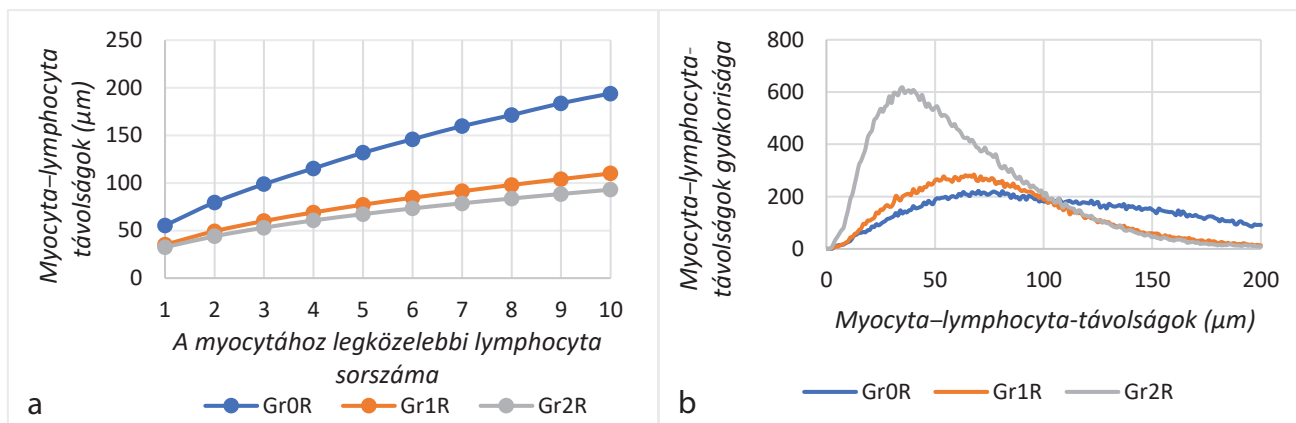
A BIAS-programmal azonosított sejtmagok esetében az átlagos specificitás 70%, az átlagos pozitív prediktív érték pedig 68% volt. A specificitás a myocyták esetében 86%, a lymphocyták esetében 82% volt. A pozitív prediktív érték myocytá esetében 77%, a lymphocyták esetében 73% volt (2. ábra). A BIAS által azonosított szöveti struktúrák esetében a specificitás 86%, az átlagos pozitív prediktív érték 89% volt. A specificitás myocytá-citoplazma esetében 95%, kötőszövet esetében 82%, oedema esetében 63% volt. A pozitív prediktív érték myocytá-citoplazma esetében 100%, kötőszövet esetében 75%, oedema esetében 90% volt.

A lymphocytadenzitás átlaga a Gr0R-szövetmintákban metszetenként 127,02/mm<sup>2</sup> (SD  $\pm$  110,94,  $n = 5$ ), a Gr1R-metszetekben 324,03/mm<sup>2</sup> (SD  $\pm$  96,89,  $n = 5$ ), a Gr2R-metszetekben 686,49 /mm<sup>2</sup> (SD  $\pm$  534,91,  $n = 5$ ) volt. A Gr0R-esetekben mért lymphocytadenzitás-átlag és a Gr1R-esetekben mért lymphocytadenzitás-átlag között szignifikáns különbség volt ( $p = 0,029$ ) (2/a ábra).

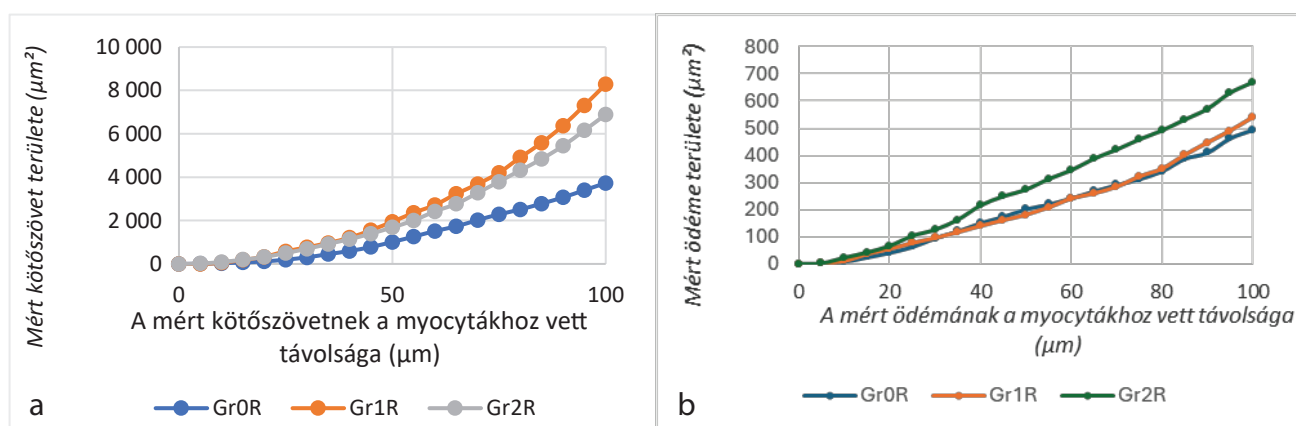
A lymphocytához legközelebbi lymphocyták távolságának átlaga a Gr0R-metszetekben 32,44  $\mu\text{m}$  (SD  $\pm$  10,81,  $n = 5$ ), a Gr1R-metszetekben 19,37  $\mu\text{m}$  (SD  $\pm$  3,57,  $n = 5$ ), a Gr2R-metszetekben 11,63  $\mu\text{m}$  (SD  $\pm$  3,16,  $n = 5$ ) volt. A Gr1R-mintákat a Gr0R-mintához hasonlítva, illetve a Gr2R-mintákat a Gr0R-mintához



2. ábra | a) A lymphocytadenzitások (db/mm<sup>2</sup>). b) A legkisebb lymphocytá-lymphocytá-távolságok ( $\mu\text{m}$ ) gyakoriság eloszlása



3. ábra a) A myocytá-lymphocytá-távolság (μm) az 1–10. legközelebbi lymphocytá függvényében. b) A myocytá-lymphocytá-távolságok (μm) gyakoriság-eloszlása



4. ábra a) A mért kötőszövet területe 1 mm<sup>2</sup> szívizomzattól vett távolságának függvényében. b) A mért ödéma területe 1 mm<sup>2</sup> szívizomzattól vett távolságának függvényében

hasonlítva, a lymphocytá-lymphocytá-távolságok szignifikánsan eltértek ( $p = 0,01044$ ,  $p = 0,0068$ ) (2/b ábra).

A myocytákhoz közeli, távolsági sorrendben az 1–10. lymphocytát jellemző myocytá-lymphocytá-távolságok átlaga a Gr0R-metszetekben 55,32–193 μm ( $SD \pm 11,93$ –49,92,  $n = 5$ ), a Gr1R-metszetekben 35,16–109,96 μm ( $SD \pm 6,18$ –18,67,  $n = 5$ ), a Gr2R-metszetekben 32,46–92,95 ( $SD \pm 6,05$ –19,07,  $n = 5$ ) volt (3/a és 3/b ábra).

A Gr1R-mintákat a Gr0R-mintához hasonlítva, illetve a Gr2R-mintákat a Gr0R-mintához hasonlítva, a myocytá-lymphocytá-távolság szignifikánsan kisebb volt az első 10 legközelebbi lymphocytá esetében ( $p = 0,0045$ ,  $p = 0,0009$ ).

Az 1 mm<sup>2</sup> egységnyi szívizomzattól 50 μm távolságon belüli kötőszövet területe a Gr0R-metszetekben 1013,72 μm<sup>2</sup> ( $SD \pm 582,79$ ,  $n = 5$ ), a Gr1R-metszetekben 1942,65 μm<sup>2</sup> ( $SD \pm 1560,74$ ,  $n = 5$ ), a Gr2R-metszetekben 1686,79 μm<sup>2</sup> volt ( $SD \pm 2460,04$ ,  $n = 5$ ). A szívizomzattól 50 μm távolságban mért kötőszövet-myocytá területi arány a metszetekben azonos volt, közöttük szignifikáns különbség nem igazolódott ( $p > 0,05$ ) (4/a ábra).

Az 1 mm<sup>2</sup> szívizomzattól 50 μm-es távolságon belüli ödéma területe a Gr0R-metszetekben 202,42 μm<sup>2</sup> ( $SD \pm 161,77$ ,  $n = 5$ ), a Gr1R-metszetekben 181,56 μm<sup>2</sup> ( $SD \pm 117,16$ ,  $n = 5$ ), a Gr2R-metszetekben 273,91 μm<sup>2</sup> volt ( $SD \pm 128,77$ ,  $n = 5$ ). A szívizomzattól 50 μm távolságban mért ödéma-myocytá területi arány a metszetekben azonos volt, közöttük szignifikáns különbség nem igazolódott ( $p > 0,05$ ) (4/b ábra).

## Megbeszélés

A BIAS-algoritmus alkalmazásával olyan, digitális képezésen alapuló módszert dolgoztunk ki, mely megbízható módon képes azonosítani a lymphocytákat, a myocytákat és a különböző szöveti struktúrákat. Tudomásunk szerint elsőként vizsgáltunk HE-festett transzplantált szívmetseteket sejtszinten a mesterséges intelligencia és mély tanulási algoritmus használatával [14].

A lymphocytadenitások jól jellemzik a kilökődés mértékét: a kilökődésmentes mintákban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a Gr1R-esetekben, ennek megfelelően a lymphocytadenitásként alkalmas lehet a negatív minták előszűrésére.

Szívizomzatban mértük a különböző típusú sejtek közti távolságokat. Az ISHLT értékelési rendszerében használatos lymphocytacsoportok jellemzésére annak számosságát adtuk meg, ahol a lymphocytá-lymphocytá-távolságok mérése jelenleg még nem szükséges [11]. A digitális képanalízis sokkal pontosabb méréseket tesz lehetővé; sajnos a transzplantációs immunológiával kapcsolatban nincs tudomásunk olyan kutatásról, amely a sejtek közti távolsággal foglalkozik, emiatt eredményeink összehasonlítása a nemzetközi irodalommal nehézségekbe ütközik. Ugyanakkor a közelmúltban több kutatás is talált összefüggést a túlélés és a tumor környezetében lévő különböző szubtypusú immunsejtek (CD20+, CD8+, Foxp3+) közti távolság között, mely értékek 20 és 200  $\mu\text{m}$  közé estek – ezek lényegesen nagyobbak az általunk mért értékeknél [15, 16]. Vizsgálataink során először mértük meg a leggyakoribb lymphocytá-lymphocytá-távolságot szívtranszplantált mintán, amely 4 és 5  $\mu\text{m}$  közé esett.

Az átlagos lymphocytá-lymphocytá-távolság a Gr2R-mintákban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a Gr1R- és a Gr0R-mintákban. Ez arra utal, hogy a kilökődés folyamatában részt vevő lymphocyták sűrű csoportot alkotnak, amely az ISHLT rendszerében is lymphocytacsoportként jelenik meg. A lymphocytá-lymphocytá-távolságokat tovább elemezve megmértük az egymáshoz közel lévő lymphocyták számosságát. Méréseink alapján 20  $\mu\text{m}$  feletti legkisebb lymphocytá-lymphocytá-távolság medián csak Gr0R-esetekben, míg 7  $\mu\text{m}$  alatti legkisebb lymphocytá-lymphocytá-távolság medián csak Gr2R-esetekben volt. Mindezek alapján a Gr0R- és a Gr1R-esetek elkülönítésére a 20  $\mu\text{m}$ -es lymphocytá-lymphocytá-távolság, míg a Gr2R- és a Gr1R-esetek elkülönítésére a 7  $\mu\text{m}$ -es lymphocytá-lymphocytá-távolság alkalmas lehet.

Az ISHLT rendszerében nem szereplő, de az akut sejt-kilökődés természetéből adódóan fontos klinikai adat lehet a myocytá-lymphocytá-távolság elemzése. Korábban már foglalkoztak a különböző szubtypusú immunsejtek kölcsönhatásában lévő sejtek és a lymphocyták közti távolság mérésével, ugyanakkor e kutatások tárgyát alapvetően a tumort infiltráló lymphocyták képezték. Egy 2017. évi tanulmány javaslata szerint vastag- és végbélrákban a tumor epitheliumától mért 30  $\mu\text{m}$  távolságon belül fontos biomarker lehet különböző szubtypusú immunsejteknek, különösen a granzim-B-pozitív citototoxicus, illetve NK-sejteknek a sűrűsége, mely érték összhangban van az általunk mért adatokkal [17]. A myocytá-lymphocytá-távolságok elemzésével azonosítottuk a myocytákhoz közeli, „agresszív” lymphocytákat. A myocytá-lymphocytá-távolságok átlaga a Gr0R-esetekben szignifikánsan nagyobb volt, mint a Gr1R- vagy a Gr2R-esetekben. A Gr1R- és a Gr2R-minták között nem mértünk szignifikáns eltérést, ugyanakkor ha megvizsgáljuk a myocytá-lymphocytá-távolságok gyakorisági

eloszlását, a Gr1R-esetek átmenetet képeznek a Gr2R és a Gr0R között. 50  $\mu\text{m}$  feletti legkisebb myocytá-lymphocytá-távolságokat csak Gr0R-esetekben mértünk, ezért ezt a távolságot a Gr0R- és a Gr1R-esetek elkülönítésére használhatjuk.

Kidolgozott eljárásunk ugyancsak használható a kötőszövet, a szívizomzat citoplazmája és az oedema területi arányainak mérésére. A szívizomzat közvetlen környezetében mért kötőszövet és oedema aránya eddigi méréseink alapján nem függ össze a szívben diagnosztizált kilökődés mértékével. Ugyanakkor a kilökődésmentes mintákban a kötőszövet aránya átlagosan kisebb volt, mint a kilökődéses mintákban. Továbbá az oedemat reprezentáló terület aránya a szívizomzathoz képest Gr2R-ben nagyobb volt, mint a Gr1R- és a Gr0R-esetekben. Az oedema mértéke nem függött össze a myocytá-myocytá-távolsággal és a myocytadenzitással. Az általunk kidolgozott eljárásban még kérdéses, hogy myocytától mekkora távolságon belül kell értékelnünk a BIAS által kötőszövetként vagy oedemaként azonosított objektumokat intramyocardialisnak.

A BIAS-algoritmus sejt- és szövetstruktúra-felismerő képességére építve létrehoztunk egy standard eljárást, amelyet a későbbiekben klinikai diagnosztikai módszerként tervezünk használni. Ehhez az eljárásrend klinikai validációja szükséges, melynek tervezése zajlik.

A digitális patológia fejlődése mesterségesintelligencia-alapú képanalízis-algoritmussal kiegészülve rendkívül gyors, és új lehetőségeket nyit meg. A szövettani metszetek elemzése során nyert új, kvantitatív adatok segíthetnek a kórfolyamatok jobb megértésében és a diagnózis pontosításában. Távlati célunk, hogy a képanalízissel végzett digitális patológia automatizált támogatást nyújtson a patológiai elváltozások lelevezéséhez, ami objektív mérések alapján megkönnyíti és megbízhatóbbá, hatékonyabbá teheti a patológusok munkáját és így a klinikai döntéseket.

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

*Szerzői munkamegosztás:* Sz. Cs.: A kézirat megírása, digitális képelemzés, tanító képatadbázis létrehozása, matematikai algoritmusok létrehozása, statisztikai elemzés. S. M., N. B., F. A.: Primer patológiai diagnózis felállítása. S. M., F. A.: A tanító képatadbázis létrehozásának támogatása. H. P., K. A., K. F.: Képelemző szoftver létrehozása, informatikai támogatás. K. T., F. A.: A szakmai munka koordinálása, a kézirat végső szerkesztése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek anyagi érdekeltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

Ezúton is köszönetet mondunk a Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet szövettani laboratóriumában dolgozó asszisztenseknek és munkatársaknak. Továbbá szeretnénk köszönetet mondani *Nagy Kristóf* orvostanhallgatónak hasznos észrevételeiért és tanácsaiért.

## Irodalom

- [1] Nyolczas N, Heltai K, Borbély A, et al. Hungarian Heart Failure Registry 2015–2016. Preliminary results. [Magyar Szívelégtelenség Regiszter 2015–2016. Kezdeti eredmények.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 94–100. [Hungarian]
- [2] Leone O, Angelini A, Bruneval P, et al. (eds.) The pathology of cardiac transplantation: a clinical and pathological perspective. Springer, Cham, 2016.
- [3] Langer R. The place of Hungary on Europe's transplantation map. [Magyarország helye Európa transzplantációs térképén.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1181–1188. [Hungarian]
- [4] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report. 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 996–1008.
- [5] Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 327–340.
- [6] Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 444–450.
- [7] Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, et al. Allograft coronary artery disease: clinical correlations with circulating anti-HLA antibodies and the immunohistopathologic pattern of vascular rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 518–521.
- [8] Teszák T, Bödör C, Hegyi L, et al. Noninvasive rejection surveillance after solid organ transplantations: analysis of the donor-derived cell-free DNA. [Noninvazív rejekció utánkövetése szolid szervek átültetését követően: a donoreredetű sejtmentes DNS vizsgálata.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1275–1285. [Hungarian]
- [9] Miller CA, Fildes JE, Ray SG, et al. Non-invasive approaches for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Heart* 2013; 99: 445–453.
- [10] Michaels PJ, Kobashigawa J, Laks H, et al. Differential expression of RANTES chemokine, TGF-beta, and leukocyte phenotype in acute cellular rejection and quilty B lesions. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 407–416.
- [11] Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1710–1720.
- [12] Kaul V, Enslin S, Gross SA. History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointest Endosc.* 2020; 92: 807–812.
- [13] Farkas-Raduly S, Csanádi M, Ágh T, et al. New opportunities offered by digital technology in melanoma malignum screening. [A digitális technológia kínálta új lehetőségek a melanoma malignum szűrésében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1943–1951. [Hungarian]
- [14] Kveton M, Hudec L, Vykopal I, et al. Digital pathology in cardiac transplant diagnostics: from biopsies to algorithms. *Cardiovasc Pathol.* 2024; 68: 107587.
- [15] Nagl S, Haas M, Lahmer G, et al. Cell-to-cell distances between tumor-infiltrating inflammatory cells have the potential to distinguish functionally active from suppressed inflammatory cells. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1127494.
- [16] Feichtenbeiner A, Haas M, Büttner M, et al. Critical role of spatial interaction between CD8<sup>+</sup> and Foxp3<sup>+</sup> cells in human gastric cancer: the distance matters. *Cancer Immunol Immunother.* 2014; 63: 111–119.
- [17] Berthel A, Zoernig I, Valous NA, et al. Detailed resolution analysis reveals spatial T cell heterogeneity in the invasive margin of colorectal cancer liver metastases associated with improved survival. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1286436.

(Fintha Attila dr.,  
Budapest, Üllői út 26., 1085  
e-mail: fintha.attila@semmelweis.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)