

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ  
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“

---

д-р Диляна Валентинова Герова

**ПРОУЧВАНЕ ДИАГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ НА НОВИ  
СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ОТКРИВАНЕ НА ПРЕДРАКОВИТЕ  
ИЗМЕНЕНИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

София, 2016 год.

Дисертационният труд съдържа 178 страници, 35 фигури, 37 таблици и 1 приложение. Цитирани са 252 литературни източника, 19 от които са на български език.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за публична защита от Катедрен съвет на 12.05.2016г. – Катедра по Акушерство и гинекология при Медицински университет – София.

Включените в дисертацията изследвания са извършени в онкопрофилактичен кабинет към СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София.

**Автор:** д-р Диляна Валентинова Герова

**Заглавие:** Проучване диагностичната стойност на нови съвременни методи за откриване на предраковите изменения на маточната шийка

**Научна специалност:** шифър 03.01.45 – акушерство и гинекология

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ  
СБАЛАГ „МАЙЧИН ДОМ“

---

д-р Диляна Валентинова Герова

**ПРОУЧВАНЕ ДИАГНОСТИЧНАТА СТОЙНОСТ НА НОВИ  
СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ОТКРИВАНЕ НА ПРЕДРАКОВИТЕ  
ИЗМЕНЕНИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Научен ръководител: проф. д-р Виктор Златков, дм

Научно жури:

Доц. д-р Елиза Тюфекчиева, дм

Доц. д-р Петя Костова, дм

Доц. д-р Стефан Ковачев, дм

Доц. д-р Иван Костов, дм

София, 2016 год.

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

AUC	– area under curve, площ под кривата при ROC-анализ
CIN	– cervical intraepithelial neoplasia, цервикална интраепителиална неоплазия
CIS	– Carcinoma in situ
EFC	– Европейска федерация по колпоскопия
FN	– false negative, фалшиво-негативни
FP	– false positive, фалшиво-позитивни
HCII	– Hybrid capture II
HPV	– human papilloma virus, човешки папиломен вирус
IARC	– Международна агенция за изследване на рака
IFCPC	– Международна федерация по колпоскопия и цервикална патология
LAMS	– Latin American Screening study
LBC	– течно-базирана цитонамазка
LLETZ	– large loop excision of transformation zone
PAP	– класическа цитонамазка
ROC	– Receiver Operating Characteristic
SUS	– single use sensor, индивидуален накрайник
TN	– true negative, истински-негативни
TP	– true positive, истински-позитивни
VIA	– visual inspection with acetic acid, визуална инспекция с оцетна киселина
VILI	– visual inspection with Lugol's iodine, визуална инспекция с Луголов разтвор
ДТК	– диатермокоагулация
ЗБ	– заболеваемост
ИХХ	– имунохистохимичен тест
МШ	– маточна шийка
НПС	– негативна предиктивна (предсказваща) стойност
ППС	– позитивна предиктивна (предсказваща) стойност
РМШ	– рак на маточната шийка
См	– смъртност
СНВ	– съотношение на негативна вероятност
СПВ	– съотношение на позитивна вероятност
СТЗ	– сексуално-трансмисивни заболявания

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб, ракът на маточната шийка (РМШ) е третият по честота рак при жените и седмият по честота при цялото население, с около 530 000 нови случаи за 2008 г. РМШ засяга предимно млади жени като болшинството от случаите са на възраст между 35 и 50 години. Има съществена разлика по отношение на заболяемостта и смъртността от РМШ между развитите и развиващите се страни, главно дължаща се на съществуването на ефективни програми за превенция и контрол на РМШ в развитите страни.

Отдавна е доказана вирусната етиология на РМШ: човешкия папиломен вирус. Въвеждането на ваксините срещу РМШ (първична профилактика) вероятно ще промени статистическите данни, но това не отменя необходимостта от ранно диагностициране (вторична профилактика) на това заболяване и най-вече неговите прекурсори. Инвазивният цервикален рак е резултат от прогресия на прекурсорни лезии – преканцерози, наречени цервикална интраепителиална неоплазия (CIN). Установено е, че процесът на развитие на инвазивен рак от CIN е бавен (5-10 години). Това дава възможност за диагностициране на процеса на канцерогенеза в преинвазивна фаза, което позволява ранно и ефикасно третиране, което води до пълно излекуване, т.е. прекратяване на еволюцията им към инвазивен процес. По този начин своевременното откриване на РМШ и неговите прекурсори е свързано с по-голяма преживяемост, по-добро качество на живот и в социално-икономически план с по-малко разходи. У нас последните години се провежда само опортюнистичен скрининг. Тъй като ефикасността на цитонамазката като скринингов метод зависи от редица логистични и социо-икономически фактори, би било удачно, особено на места, където липсват цитологични лаборатории, специалистите да разчитат на алтернативни методи за оценка на състоянието на МШ. Освен цитонамазка, за скрининг на РМШ могат да се използват *in vivo* методи като спектрофотометричен анализ (TruScreen<sup>®</sup>), както и методите за визуална инспекция на МШ: VIA и VILI. *In vivo* методите са технически лесни за изпълнение, не изискват специална квалификация и сложна инфраструктура, резултатът се получава в рамките на прегледа. Освен тези предимства, двата вида визуална инспекция на МШ са и евтини, което ги прави удачна алтернатива за ежедневната практика на гинеколозите в България. VIA и VILI не трябва да бъдат подценявани като техники за оценка на цервикалния епител, тъй като са доказали своята ефективност за откриване на прекурсори на РМШ, не само в страни със слаба икономика. В България до момента не е проведено проучване, целящо да анализира клиничното представяне на методите за визуална инспекция на МШ. От другите *in vivo* методи, които съществуват на българския пазар, TruScreen<sup>®</sup> също не е детайлно проучен като ефективност за диагностика на рака и предрака на МШ. Всеки специалист разполага с достатъчно различни методи за установяване на промените на цервикалния епител. По този начин акушер-гинеколога има избор в зависимост от наличните условия, а проучвания ще покажат кой метод, или комбинация от такива са лесно приложими в практиката и също така удачни за икономическата ситуация в България.

### **III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**ЦЕЛ:** Да проучим възможностите на различни методи за ранна диагностика на предрака на маточната шийка, като на основание на получените резултати да оптимизираме приложението им в схемата на цервикалния онкологичен скрининг

#### **ЗАДАЧИ:**

1. Да анализираме състоянието на епитела на маточната шийка в изследваните пациентки, на база хистологичните находки от биопсични материали
2. Да проучим резултатите от приложението на класическата цитонамазка на маточната шийка
3. Да оценим предимствата и недостатъците на визуалните методи на диагностика на маточната шийка (VIA и VILI)
4. Да проучим възможностите на спектрофотометричния метод за откриване изменения на маточната шийка
5. Да сравним диагностичната сигурност на проучваните методи, самостоятелно или в комбинация
6. На основание получените резултати да оптимизираме приложението на различните диагностични методи в схемата на цервикалния онкологичен скрининг

## IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### IV.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И ОСНОВАНИЯ ЗА РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО НА ОТДЕЛНИТЕ ГРУПИ

Касае се за проспективно проучване, проведено от октомври 2011г. до януари 2015г. в Онкопрофилактичния кабинет на ДКБ на СБАЛАГ „Майчин дом“ – София. Обхваната беше случайно подбрана група от 532 жени, поредни по съгласие, за участие в диагностично изследване за оценка здравното състояние на маточната им шийка. Първоначално от м. октомври 2011г. до м. ноември 2012г. пилотно бяха изследвани 263 пациентки, а по-късно и останалите 269 за периода от м. януари 2013г. до м. януари 2015г.

Критерии за включване:

- Небременни жени
- Възраст между 18 и 65 години

Критерии за изключване:

- Virgo intacta
- Предхождаща терапия на маточната шийка по повод CIN
- Хистологично доказан инвазивен карцином на МШ
- Наличие на активен колпит

В крайната разработка на дисертационния труд изключихме група от 90 жени от пилотното проучване, чиято маточна шийка бе изследвана единствено с колпоскопия. Основание за това беше решението във всяка една група от проучването да провеждаме колпоскопия и прицелна биопсия след съответния диагностичен тест, тъй като хистологичният резултат е златен стандарт за верифициране реалното състояние на цервикалния епител. 18 случая бяха изключени поради наличие на инвазивен РМШ, 29 случая отпаднаха поради активен възпалителен процес, засягащ цервикалния епител, а 14 пациентки отказаха извършването на прицелна биопсия. От групата пациентки, при които изследвахме цервикалния епител със спектрофотометрия, 2 случая бяха с резултат Inadequate, а 1 – с резултат No data, които също не бяха включени в обработката на резултатите, поради липса на информации за клиничното представяне на метода.

Във връзка с целта на дисертационния труд и поставените задачи, останалите 378 пациентки бяха разделени в следните клинични групи:

**I (първа група)** – жени, при които беше извършено цитологично изследване на МШ (класическа цитонамазка, PAP-тест): 99 случая

**II (втора група)** – жени, при които беше извършена визуална инспекция на МШ с оцетна киселина (Visual inspection with acetic acid, VIA): 95 случая

**III (трета група)** – жени, при които беше извършена визуална инспекция на МШ с Луголов разтвор (Visual inspection with Lugol's iodine, **VILI**): 92 случая  
**IV (четвърта група)** – жени, при които беше проведена спектрофотометрия на МШ с помощта на **TruScreen®**: 92 случая

Подобно на проучването LAMS (Latin American Screening study) бяха сформирани и две подгрупи, при които оценката на МШ бе извършена с помощта на комбинация от два метода, а именно:

**I-ва подгрупа** – жени, при които бяха извършени **VIA** и **цитонамазка (PAP-тест)**

**II-ра подгрупа** – жени, при които бяха извършени спектрофотометричен анализ **TruScreen®** и **цитонамазка (PAP-тест)**

## **IV.2. ОПИСАНИЕ НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ МЕТОДИ, АПАРАТИ И КЛАСИФИКАЦИИ**

### **IV.2.1. ГИНЕКОЛОГИЧНА АНАМНЕЗА И СТАТУС:**

- Възраст
- Паритет (брой раждания и аборти)
- Менструален цикъл (интервали, продължителност, интензитет, интерменструални прокървявания)
- Антиконтрацепция
- Субективни оплаквания (флуор, контактно кървене, неправилни маточни кръвотечения)
- Предходна терапия на МШ

### **IV.2.2 СПЕЦИАЛИЗИРАНИ АКУШЕРО-ГИНЕКОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

#### **IV.2.2.1. ЦИТОЛОГИЧЕН МЕТОД**

В рамките на проучването беше извършвана конвенционална цитонамазка. Цитологичният материал от МШ се взимаше по класическия способ с помощта на цервикални четки - една за PVCU (материал от екзоцервикса) и втора за цервикален канал (материал от ендоцервикса). При наличие на голяма по площ ектопия, за цитологичен материал от PVCU бе използван стерилен памучен тампон с оглед избягване на излишно кървене. Цитологичният материал се нанасяше на две отделни предметни стъкла с матиран край, съответно надписани

за PVCU и СС, както и обозначение за конкретната пациентка. Стъклата с цитологичния материал се фиксираха с 95° етилов алкохол. По нататъшната обработка на така подготвените препарати се осъществяваше в лаборатория по обща и клинична патология към СБАЛАГ „Майчин дом“, като за оцветяването на пробите беше използван Hemalaun-Eosin. Оценката на цитонамазките бе извършвана от един патолог и резултатите бяха представяни по класическите критерии на на Papanicolaou-Koss в модификация на К. Цанев (1989). За улеснение и съответно адекватно групиране на пациентките, за **негативен тест** от цитологичния скрининг приехме резултат **I-ва и II-ра група** по Papanicolaou, а за **позитивен** - **≥ III-та група** по Papanicolaou.

#### **IV.2.2.2. МЕТОДИ ЗА ВИЗУАЛНА ИНСПЕКЦИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА**

В настоящото проучване оценихме ефикасността на двата метода за визуална инспекция на МШ: визуална инспекция с оцетна киселина (Visual inspection with acetic acid, VIA) и визуална инспекция с Луголов разтвор (Visual inspection with Lugol's iodine, VILI). И в двата случая огледът на маточната шийка се извършва с невъоръжено око, като необходимо условие бе наличие на външен източник на светлина.

#### **ВИЗУАЛНА ИНСПЕКЦИЯ С ОЦЕТНА КИСЕЛИНА (Visual Inspection with Acetic acid, VIA)**

VIA започвахме с поставяне на стерилен спекулум и визуализиране на маточната шийка и нейния нативен оглед. Отбелязва се големината и формата на МШ, разположението на външния отвор на цервикалния канал (orificium externum canalis cervicalis, ОЕСС), наличие или отсъствие на ектопия, многослоен плосък епител, границата между цилиндричен и плосък епител (ГЦПЕ), зона на трансформация (ZT). Последната е особено важна, тъй като в тази област стартират неоплазиите, най-вече в близост до ГЦПЕ. Описват се находки като ектропион, цервикални полипи, ов. Nabothi, лацерации, атрофия при постменопаузални жени, левкоплакия, папиломи и признаци за наличие на активен колпит. След нативния оглед на МШ аплицирахме 5% оцетна киселина с помощта на добре напоен памучен тупфер. Със сух стерилен тупфер се попиваше останалото количество от разтвора в задния влагалищен свод. Следеше се за поява на оцетно-бели лезии 30 – 60 секунди след аплицирането на оцетната киселина. Подробности, които също бяха взимани под внимание, бяха интензитета на побеляване на лезиите (плътни, лъскави, бели, прозрачни), техните граници (ясни, дифузни, плоски, надигнати спрямо околния епител,

правилни, неправилни), хомогенност на побеляването в рамките на лезията, разположение на лезията (спрямо ГЦПЕ, площ, дали навлиза в цервикалния канал), брой на лезиите. При наличие на съмнение и липса на сигурност повтаряхме аплицирането на 5% разтвор на оцетна киселина.

Резултатът от VIA се класифицираше в една от следните три категории:

1. тест – негативен
2. тест – позитивен
3. суспектен за карцином

*Тест-негативен:*

- Липса на оцетно-бели участъци по PVCU
- Цервикален полип
- Ov. Nabothi
- Розово-бели, синкаво-бели, бледи прозиращи участъци, с неясни граници, сливащи се с околния епител
- Оцетно-бели лезии с неправилни граници като географска карта, отдалечени от ГЦПЕ (сателитни лезии)
- Бледи, подобни на линия слабо отграничени участъци на ГЦПЕ
- Побеляване на цилиндричния епител
- Слабо отграничени бледи пръснати по цялата МШ оцетно-бели лезии


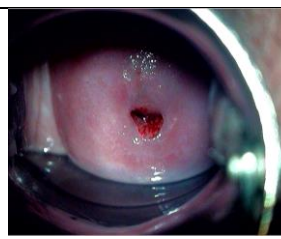



*Тест-позитивен:*

- Ясно отграничени, плътни (непрозрачни, матови, или сивкави) оцетно-бели участъци близо до, или ангажиращи ГЦПЕ в ЗТ, както и навлизащи в СС, ако ГЦПЕ е непълно видима
- Плътни оцетно-бели участъци в цилиндричния епител
- Плътно побеляване на цялото PVCU след апликация на оцетна киселина
- Интензивно побеляване на папилом, или левкоплакия в близост до ГЦПЕ

*Тест-позитивен, инвазивен карцином:*

- Клинично видим улцеро-пролиферативен растеж в областта на МШ, който става плътно бял при аплициране на оцетна киселина, или кърви лесно при допир

На фиг. 1 са онагледени примерни находки на случаи от нашето проучване при негативен и позитивен тест от VIA.

VIA резултат	Примерни находки		
Негативен			
Позитивен			

Фиг. 1 Различни находки при VIA на пациентки от проучването

След края на визуалната инспекция резултатът бе съобщаван на пациентката, като ѝ се разясняваше и последващото поведение (при наличие на суспектна находка – насочване за колпоскопия и прицелна биопсия). Резултатът се нанасяше и на работен фиш за съответната пациентка.

### **ВИЗУАЛНА ИНСПЕКЦИЯ С ЛУГОЛОВ РАЗТВОР (Visual Inspection with Lugol's Iodine, VILI)**

След поставяне на подходящ за пациентката стерилен спекулум и визуализиране на МШ, се прави нативен оглед на последната (големина, форма). Следваше идентифициране на ОЕСС, цилиндричния епител (червеникав на цвят), сквамозния епител (бледо розов) и ГЦПЕ. Огледът продължаваше с определяне на зоната на трансформация, горната граница на която се формира от ГЦПЕ. Отбелязвахме наличие на ектропион, цервикални полипи, ов. Nabothi, лацерации, атрофия, левкоплакия, папиломи и признаци за цервицит.

VILI продължаваше с аплициране на Луголов разтвор върху МШ с помощта на стерилен памучен тупфер. Излишното количество Луголов разтвор в задния влагалищен свод се попиваше със сух памучен тупфер. От значение за този тест бе появата на участъци, които не поемат Луголовия разтвор (бледи, жълтеникави), особено в областта на ЗТ в близост до ГЦПЕ. В работния фиш за съответната пациентка се отбелязваше резултатът, като той се класифицира в три категории (подобно на VIA):

1. тест – негативен
2. тест – позитивен
3. суспектен за карцином

*Тест-негативен:*

- Сквамозният епител се оцветява махагоново-кафяво, или почти черно, а цилиндричният епител не си променя цвета
- Неясни, слабо отграничени, неоцветени, или частично поемащи Луголовия разтвор участъци
- Слабо оцветени лезии по повърхността на цервикални полипи
- Вид на „леопардова кожа“ – асоциира се с инфекция с *T. vaginalis*
- Точковидни лезии, непоемащи Луголовия разтвор далеч от ГЦПЕ
- Тесни ленти, или сателитни лезии с граници, подобни на географска карта далеч от ГЦПЕ

*Тест – позитивен:*

- Наличие на плътни, светли с жълтеникав цвят (като горчица, или шафран) лезии, непоемащи Луголовия разтвор в ЗТ в близост, или ангажиращи ГЦПЕ, или навлизащи в СС, ако ГЦПЕ е невидима.
- Цялата МШ е плътно жълтеникаво оцветена

*Тест – позитивен, инвазивен карцином:*

- Наличие на нодуларна маса, неправилна форма, или улцеро-пролиферативен растеж, оцветяващи се плътно жълтеникаво след аплициране на Луголовия разтвор

На фиг. 2 са онагледени различни находки на случаи от нашето проучване при визуална инспекция на МШ с Луголов разтвор.

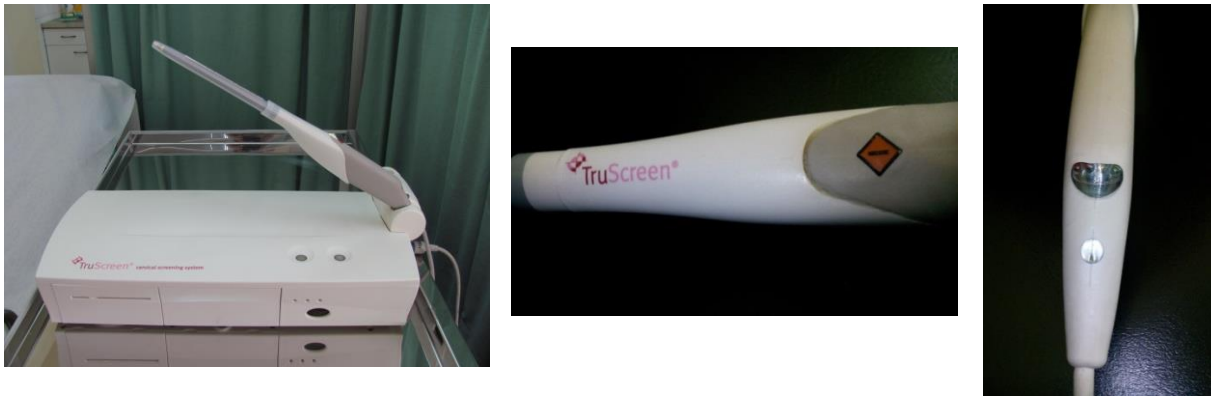
<b>VILI резултат</b>	<b>Примерни находки</b>		
Негативен			
Позитивен			

Фиг. 2 Различни находки при VILI

Резултатът от VILI бе съобщаван на пациентката като допълнително се разясняваше последващото поведение. Резултатът се нанасяше на работен фиш за съответната пациентка.

### IV.2.2.3. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕН АНАЛИЗ НА ЕПИТЕЛА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА С TruScreen®

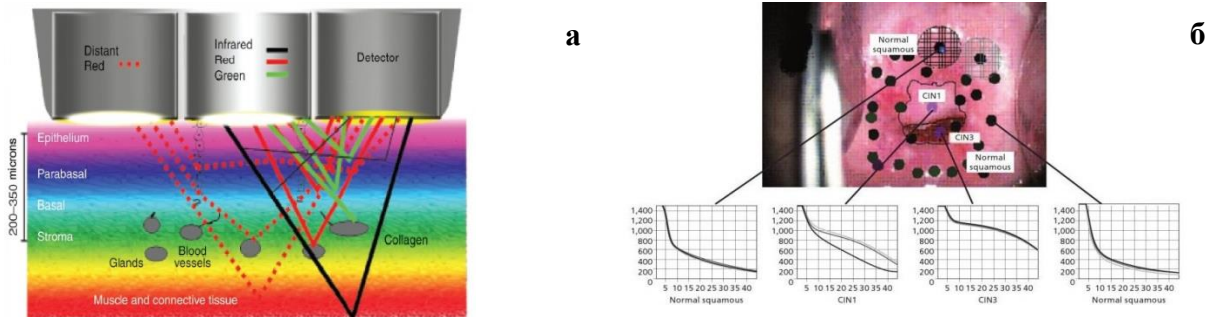
Спектрофотометричното изследване на МШ беше извършвано с помощта на апарат TruScreen® (Polartechnics LTD, Australia). TruScreen® (фиг.3) представлява електро-оптична система за изследване на маточната шийка в реално време.



Фиг. 3 TruScreen® – конзола и накрайник с бутон за опериране и светодиодни лампи, показващи процеса на работа

TruScreen® използва комбинация от биосензори, с помощта на които едновременно отчита реакцията на светлина на цервикалната тъкан и прави оценка на електрическите свойства и реакция на цервикалната тъкан. МШ се осветява с четири различни дължина на вълната във видимия и инфрачервения спектър и се оценява директно отразената, както и обратно разсеяната светлина (фиг.4а). В допълнение системата осъществява измерване на кривите на електрическо затихване. Кривата на получения отговор варира в съответствие с капацитивното съпротивление на тъканта – измерване на възможността на дадена тъкан да задържа, или да разсейва електрически заряд, където честотата на затихване е обратно пропорционална на степента на абнормност на тъканта. Апаратът изпраща импулси от 0,8V за 100 микросекунди, а кривата на електрическо затихване се оценява чрез измерване на величината ѝ в различни точки и обединяване на стойността на AUC (площта под кривата) (фиг.4б). Оптическите и електрическите измервания се повтарят с честота 14 пъти в секунда и отделните параметри от биосензорните сигнали се филтрират и обработват от вградения в конзолата микрокомпютър. TruScreen® може да класифицира 16 различни основни типа цервикална тъкан, вкл. преходни такива. Системата е разработена така, че да разпознава нормални и абнормни видове цервикален епител, използвайки база данни от 2000 пациента с различни хистологични резултати. TruScreen® не класифицира атипичните клетъчни

промени, резултат от действието на HPV, като абнормни, освен ако това не е асоциирано и с пренеопластични промени на епитела. Системата автоматично категоризира тъканта след комбиниране на спектроскопичната информация и тази от електрическото затихване. Информацията от отделните полета се групира така, че най-абнормният участък определя крайния резултат. Има два възможни резултата, които се получават: нормален (нормален сквамозен епител, цилиндричен епител, метаплазия, латентна HPV-инфекция) и абнормен (CIN 1-3, инвазивен карцином).



Фиг. 4 Принцип на действие на TruScreen: отчитане реакцията на светлина с различна дължина на вълната във видимия и инфрачервения спектър (а) на МШ и криви на електрическо затихване при различно състояние на цервикалния епител (б)

Всеки преглед започва с калибриране (фиг.5).



Фиг. 5 Калибриране

Следва поставяне на стерилен индивидуален накрайник – SUS (single use sensor) (фиг. 6).



Фиг.6 Индивидуален накрайник (SUS)

Процесът на изследване протича чрез допир на накрайника до 16 – 32 точки (полета) от маточната шийка (фиг. 7), като операторът се насочва през цялото време от различните цветове светодиоди на накрайника (фиг. 8).



Фиг. 7 Отчитане на 16 – 32 полета от маточната шийка (зона на трансформация)



Фиг. 8 Насочване на оператора от светодиодите

Получената информация се филтрира и обработва от микропроцесор и параметрите се сравняват с вградена база данни. В края на изследването резултатът се принтира (фиг. 9), като той може да бъде следните варианти: Нормален (Normal); Атипичен (Abnormal); Незадоволителен (Inadequate), или Липсват данни (No data).



Фиг. 9 – Разпечатване на резултата в края на прегледа

#### IV.2.2.4. КОЛПОСКОПИЯ И ПРИЦЕЛНА БИОПСИЯ

Златен стандарт за верифициране състоянието на тъканите е хистологичното изследване. Това бе причината при всяка от пациентките в четирите групи след приключване на съответното скринингово изследване да се провеждат колпоскопия и прицелна биопсия от участък с колпоскопски атипизъм, или от предварително избрано място (1-2ч, от зоната на трансформация, в близост до ГЦПЕ, или в близост до цервикалния канал ако ГЦПЕ не е видима). Колпоскопиите се провеждаха с помощта на бинокулярен стереоколпоскоп Leisegang, Germany с тристепенно увеличение (7,5x; 15x и 30x). Апаратът разполага с USB камера и преносим компютър със софтуер Leisecap с възможност за запамяване на образите и данните за пациента. В групите с конвенционална цитонамазка и TruScreen® след приключване на съответния метод следваше аплициране на 4% оцетна киселина, при необходимост в съчетание с употребата на зелен филтър, или пробата на Schiller. В групите с VIA и VILI след визуалната инспекция на МШ с невъоръжено око се правеше подробен оглед на PVCU с помощта на колпоскопа. Находките се класифицираха съобразно номенклатурата, приета на конгреса на IFCPC в Рио де Жанейро – 2011г. и се отбелязваха на работния фиш. При всяка пациентка се отбелязваше типа зона на трансформация (ЗТ 1, 2, или 3) в зависимост от разположението и видимостта на ГЦПЕ. Като нормални колпоскопски находки

определяхме оригиналния сквамозен епител (зрял, атрофичен), цилиндричния епител (отбелязваше се големината на ектопията) и метапластичния сквамозен епител (вкл. Ovulae Nabothi, устия на жлези). При наличие на колпоскопски атипизъм, на работния фиш се маркираше *локализацията и големината* на лезията, а *степента на измененията* се класифицираше като *лека* (фина мозайка, фина пунктирана зона/база, тънък оцветно-бял епител, бавна поява на измененията), или *тежка* (груба мозайка, груба пунктирана зона/база, плътен оцветно-бял епител, бърза поява на измененията, устия на жлези с маншети, наличие на вътрешна граница). Тъканныя материал се взимаше с биопсична щипка. Хистологичните материали се поставяха в контейнер с 10% разтвор на формалин. Оценката на тъканните частици се правеше в лаборатория по обща и клинична патология към СБАЛАГ „Майчин дом“. Резултатът се записваше в работния фиш на всяка от пациентките.

Във връзка с целта и задачите на проучването, резултатите от хистологичното изследване на биопсичните материали разделихме в две групи:

***Цервикален епител без преканцероза (негативен хистологичен резултат)***

- Покривен сквамозен епител
- Цилиндричен епител
- Метапластичен епител
- Цервикален полип
- Хроничен/обострен цервицит
- Пара-/хиперкератоза
- Данни за изменения, предизвикани от HPV (папилом, койлоцити)

***Цервикален епител с преканцероза (позитивен хистологичен резултат)***

- Койлоцитна дисплазия
- CIN 1
- CIN 2
- CIN 3
- Ca in situ

### **IV.3. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ**

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версии 13.0 и 19.0. Избраното ниво на значимост за проверка на статистическите хипотези се прие да бъде при  $p \leq 0,05$ . По отношение на дескриптивната статистика бе използван вариационен анализ (за количествените променливи) и бяха изчислени средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум. Беше използван и честотен анализ (за

номиналните рангови променливи) за определяне на абсолютни и относителни честоти. От дескриптивната статистика използвахме и графичен анализ.

От методите за проверка на хипотези във връзка с нашето проучване използвахме следните:

1. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения. Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

2. Т-тест (Independent sample T-test) при сравняване на две независими групи.

3. Методи за оценка на съгласуваността на диагностичните тестове:

- Тест на McNemar – тест при две зависимы категоријни променливи, за оценка на съгласуваността на диагностичните методи с хистологијата;
- Коефициент на съгласие – каппа (k) - оценка на степента на съгласуваност на изследваните методи с хистологијата.

5. Методи за оценка на диагностичната способност на изследваните методи.

За изчисляване на статистическа зависимост между използваните категоријни признаци прилагавме метода на “ Хи-квадрат“ и екзактният тест на Fisher. С помощта на 2 x 2 таблици определихме:

- истински позитивните (true positive, TP) случаи: болните, коректно открити од теста
- фалшиво позитивните (false positive, FP) случаи: здравите, погрешно посочени за болни од теста
- истински негативните (true negative, TN) случаи: здравите, открити коректно од теста
- фалшиво негативните (false negative, FN) случаи: болните, погрешно посочени за здрави од теста

Използвавме съответните формули (табл. 1) за да изчислим:

- **Чувствителност, Ч (Sensitivity)** – показва способността на теста да идентифицира лицата със заболяване;
- **Специфичност, С (Specificity)** – способността на теста да идентифицира здравите лица;
- **Положителна предиктивна (предсказваща) стойност, ППС** - (Positive predictive value – **PPV**) – свързана е с вероятността за наличие на болест в групата идентифицирана од теста с позитивен резултат;
- **Негативна предиктивна (предсказваща) стойност, НПВ** - (Negative predictive value – **NPV**) – свързана е с вероятността за отсъствие на болест в групата идентифицирана од теста с негативен резултат;

Формули за изчисляване на чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС)

Чувствителност = $\frac{TP}{TP + FN}$	ППС = $\frac{TP}{TP + FP}$
Специфичност = $\frac{TN}{TN + FP}$	НПС = $\frac{TN}{TN + FN}$

- Съотношения на вероятностите (likelihood ratios, LR):

- **Съотношение на позитивна вероятност, СПВ (Positive Likelihood Ratio, PLR)** – показва вероятността за вярна диагноза при използване на даден тест

$$PLR = \text{Sensitivity} / (100 - \text{Specificity})$$

- **Съотношение на негативна вероятност, СНВ (Negative Likelihood Ratio, NLR)** – показва вероятността за грешна диагноза при употреба на съответния тест

$$NLR = (100 - \text{Sensitivity}) / \text{Specificity}$$

PLR и NLR са свързани с потенциалната полезност на дадения диагностичен тест. При стойности близки до 1, тестът не показва достатъчна практическа значимост.

- **ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ** – обща оценка на диагностичната способност на изследваните методи
- **Ефективност (E)**: показва възможностите на теста да посочва истинските болни и здрави

$$E = (TP + TN) \times 100 / (TP + FP + FN + TN)$$

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от  $\alpha$ . При всички сравнения  $p \leq 0,05$  се приема за статистически достоверно.

## V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### V.1. ВЪЗРАСТОВО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ПАЦИЕНТКИТЕ В ОТДЕЛНИТЕ ГРУПИ

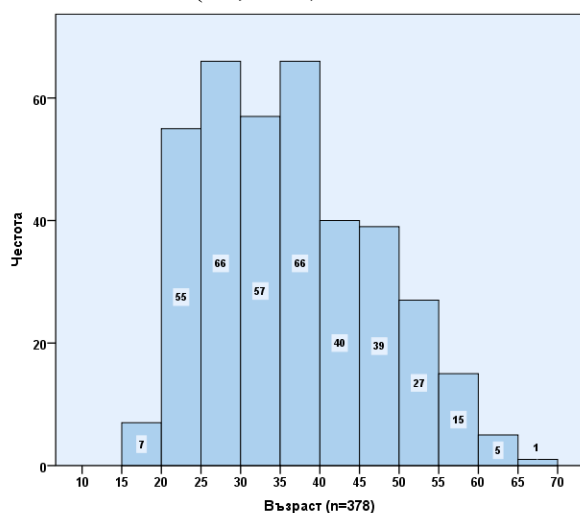
В рамките на нашето проучване на критериите за включване отговаряха 378 жени на възраст между 18 г. и 65 г. Средната възраст на прегледаните е 35,9 години, като няма статистически значима разлика между възрастта на жените в отделните групи ( $p>0,05$ ). Обобщаващи статистически характеристики на възрастта в отделните групи са дадени в табл. 2.

Табл. 2

Обобщаващи статистически характеристики на възрастта по групи

Група	N (брой)	Възраст			
		Mean Средна възраст	SD (Стандартно отклонение)	Min (Минимум)	Max (Максимум)
PAP	99	36,2	11,4	18,0	63,0
VIA	95	36,5	11,5	18,0	65,0
VILI	92	36,6	9,8	20,0	62,0
TruScreen®	92	34,5	10,1	19,0	64,0
Общо	378	35,9	10,7	18,0	65,0

От честотното разпределение на изследваните жени по възраст (фиг. 10) е видно, че най-голям дял имат жените на възраст между 20 и 40 години: 244 от пациентките (64,55%).



Фиг. 10 Честотно разпределение на изследваните жени по възраст.

В хода на проучването възникна въпросът дали има разлика в средната възраст на жените с данни за наличие на преканцероза на МШ от хистологичното

изследване (хистология „+“) и средната възраст на жени с нормален хистологичен резултат (хистология „-“). Сравнителният анализ на възрастта не показва статистически значима разлика между пациентките с *нормална* (средна възраст **35,3 г.**) и тези с *абнормна* (средна възраст **36,8 г.**) хистология ( $p=0,188$ ) (табл. 3).

Табл. 3

Сравнителен анализ на средната възраст на жените с нормален хистологичен резултат (хистология -) и жените с абнормна хистология (хистология +)

Хистология	N (брой случаи)	Възраст		p
		Mean (Средно)	SD (Стандартно отклонение)	
Хистология (-)	218	35,3 г.	10,9	0,188
Хистология (+)	160	36,8 г.	10,5	

Във връзка с проучването бяха прегледани общо 532 жени. Групата от 90 пациентки от пилотното проучване, чиято маточна шийка беше оценена единствено с колпоскопия не беше включена в крайната разработка на дисертационния труд, тъй като колпоскопията е специализирано диагностично изследване и този метод не се използва в схемата на цервикалния скрининг, а като уточняваща диагностика. 3 пациентки от проучените с TruScreen<sup>®</sup> отпаднаха, тъй като резултатът от изследването беше неинформативен (2 – Inadequate, 1 - No data). 29 случая бяха изключени поради активен възпалителен процес, засягащ цервикалния епител, тъй като това би могло да се отрази на резултатите от проучваните методи. Активното възпаление бе установено чрез микробиологично изследване на вагинален/цервикален секрет (нативен препарат и посявка с антибиограма).

Други 18 пациентки бяха изключени поради наличие на инвазивен РМШ, доказан хистологично от биопсичните материали от МШ, взети амбулаторно при прегледа в рамките на. Средната възраст на жените с установен инвазивен цервикален рак беше **44,78 г.** Средната възраст на жените при поставяне на диагноза “инвазивен рак на маточната шийка” за Западна Европа и Америка е 46 – 48 години (American Cancer Society (ACS) *Cancer facts & figures 2012.*).

## ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на възрастовото разпределение на пациентките в отделните групи от нашето проучване не показва статистически значима разлика ( $p>0,05$ ). От честотното разпределение е видно, че най-голям е делът на жените в активна

възраст (20 – 40 години), което е резултат от факта, че най-често именно те активно търсят консултация и посещават съответните специалисти, загрижени за здравето си, или поради наличие на някакви конкретни оплаквания.

Резултатите от настоящото проучване не показват статистически значима разлика между възрастта на пациентките с нормален хистологичен резултат от биопсиите и тази на жените с патологични хистологични находки ( $p=0,188$ ), което е в подкрепа на факта, че всички жени на възраст между 21 г. и 65 г. подлежат на профилактика за РМШ.

## **V.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ДИАГНОСТИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

### **V.2.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ХИСТОЛОГИЧНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА МАТЕРИАЛИТЕ ОТ ИЗВЪРШЕНИТЕ ПРИЦЕЛНИ БИОПСИИ И АНАЛИЗ НА СЪСТОЯНИЕТО НА ЕПИТЕЛА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА В ИЗСЛЕДВАНИТЕ ПАЦИЕНТКИ**

При всички жени от четирите групи на нашето проспективно проучване, след провеждане на съответния тест за оценка състоянието на МШ в зависимост от групата, бе извършена колпоскопия и прицелна биопсия. По този начин верифицирахме реалното състояние на цервикалния епител и доказвахме наличие, или отсъствие на предрак на МШ. Хистологичното изследване е златен стандарт за определяне диагностичната сигурност на проучваните методи за оценка състоянието на цервикалния епител. Именно диагностичната сигурност ще покаже възможността отделните проучвани методи да бъдат използвани за скринингови такива. Задачата на всеки скринингов метод е да отсее здравите индивиди в изследваната група. В тази връзка всеки хистологичен резултат, показващ преканцероза на МШ, независимо от степента ѝ, ние считаме за позитивна хистология (хистология „+“). При липса на данни за преканцероза от хисто-патологичното изследване, резултатът отчитаме като нормален (хистология „-“).

От всички 378 пациентки, участващи в проучването, 217 (57,41%) бяха с нормален резултат от хисто-патологичното изследване на биопсичния материал от МШ. Останалите 161 (42,59%) жени имаха различна степен на преканцероза на МШ, доказана хистологично (табл. 4).

В нашето проучване групата с цитологично изследване на МШ (РАР – тест) включваше 99 пациентки. 55 от тях имаха нормален резултат от хисто-патологичното изследване на биопсичните материали от МШ (55,56%). От тези 55 жени без наличие на преканцероза в 36 (36,36%) от материалите имаше данни за наличие на HPV инфекция (сквамозен папилом, койлоцити). Останалите 44

пациентки имаха различна степен цервикална интраепителиална неоплазия (44,46%) (табл. 4).

В групата с визуална инспекция на МШ с оцетна киселина включихме 95 пациентки. 61 от случаите бяха с нормален цервикален епител без данни за предрак на МШ (64,21%). Останалите 34 пациентки от групата имаха някаква цервикална преканцероза (35,79%). Сходно с останалите групи и при VIA в голяма част от резултатите без наличие на диспластичен цервикален епител имаше доказателство за инфекция с HPV – 35 случая (36,83%) (табл. 4).

Групата с визуална инспекция с Луголов разтвор от нашето проучване включваше 92 пациентки. Нормален резултат имаха 47 от жените (51,09%), а с абнормна хистология от прицелните биопсии бяха 45 случая (48,91%). Данни за HPV инфекция при жените с цервикална лигавица без предрак на МШ имаше в 29 от случаите (31,52%) (табл. 4).

В групата със спектрофотометричен анализ на МШ на критериите за включване отговаряха 92 пациентки. При 54 от тях хистологичното изследване на материалите от прицелната биопсия показа цервикален епител без данни за преканцероза (58,7%). В 30 (32,6%) от случаите имаше данни за въздействие от HPV (наличие на койлоцити, сквамозен папилом). При 38 от пациентките в тази група хистологията показа преканцероза на епитела на МШ (41,3%) (табл. 4).

Табл. 4

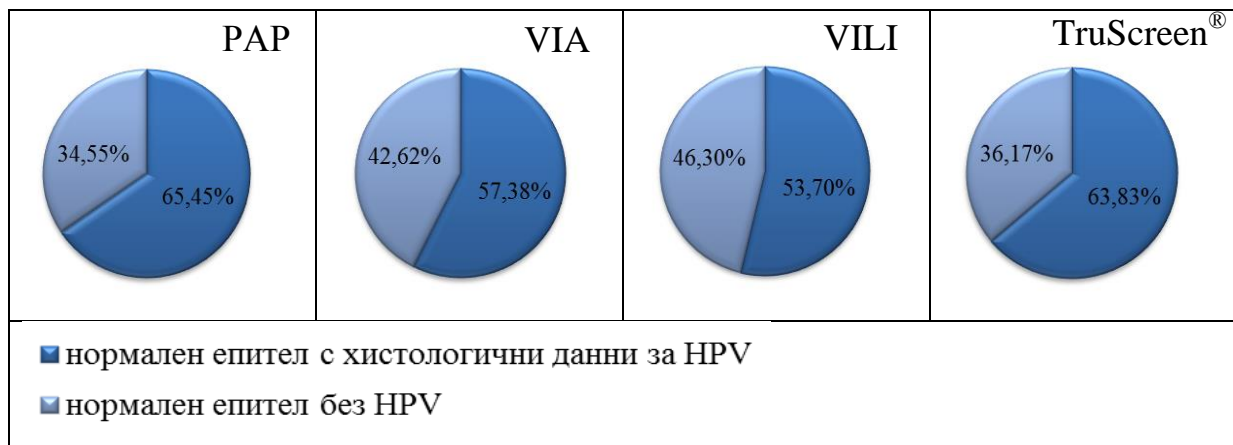
Хистологични резултати от прицелните биопсии на МШ в нашето проучване и техния относителен дял

	Без преканцероза			С преканцероза					общо
	нормален	папилом	койлоцити	Койлоцитна дисплазия	CIN 1	CIN 2	CIN 3	CIS	
PAP-тест	19 19,19%	9 9,09%	27 27,27%	14 14,14%	2 2,02%	18 18,18%	5 5,05%	5 5,05%	99 100%
VIA	26 27,36%	11 11,57%	24 25,26%	13 13,68%	7 7,37%	9 9,47%	1 1,05%	4 4,21%	95 100%
VILI	18 19,57%	13 14,13%	16 17,39%	11 11,96%	4 4,35%	15 16,30%	3 3,26%	12 13,04%	92 100%
TruScreen®	24 26,07%	5 5,43%	25 27,17%	8 8,70%	1 1,09%	14 15,22%	5 5,43%	10 10,87%	92 100%
	217 (57,41%)			161 (42,59%)					378 (100%)

## ОБСЪЖДАНЕ

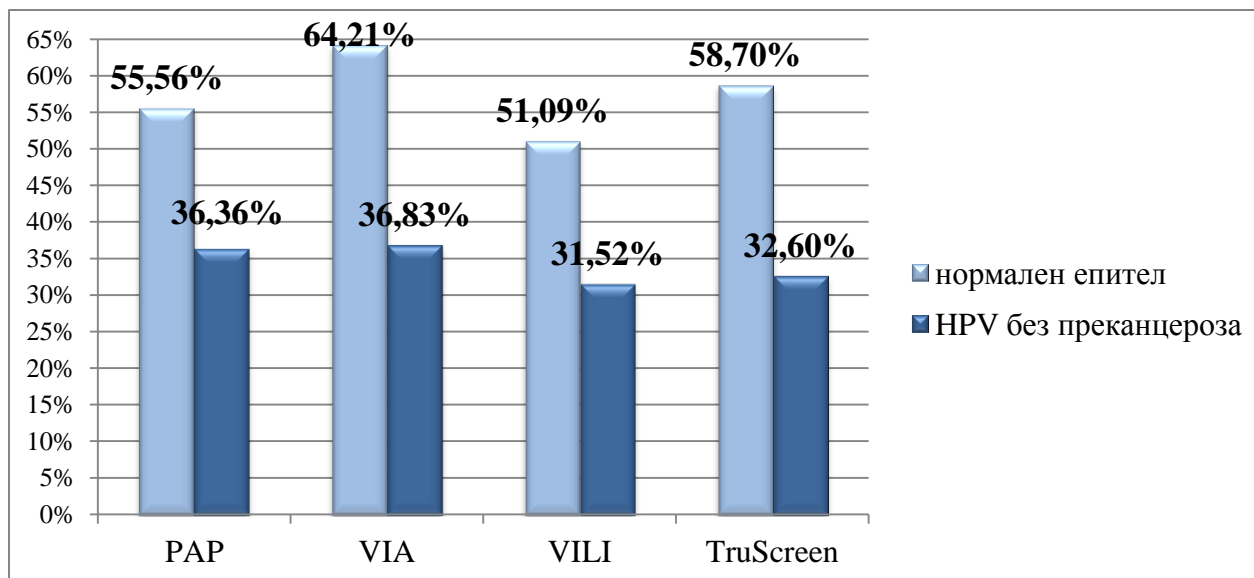
Прави впечатление високия дял на абнормни хистологични резултати (42,59%) в изследваните жени. Този висок дял позитивни хистологии може да се обясни с факта, че проучваните пациентки не са общата популация здрави жени, а са насочени от други специалисти за доуточняване в онко-профилактичния кабинет на СБАЛАГ „Майчин дом“, София, или сами са потърсили консултация там, поради субективни оплаквания (напр. контактно кървене). Освен това в нашата извадка 244 от пациентките (64,55%) са на възраст между 20 и 40 години, което е свързано с голяма честота на HPV в цервикалния епител. Според различни автори разпространението на преанцерозите на МШ сред клинично здрави жени е между 5% и 10% (установени в амбулаторни условия при профилактични прегледи). Сходни с нашите резултати са тези на Anusorn P. et al. (2011), където проучването е направено в болнични условия, каквато е и нашата извадка. Патологични резултати, показващи различна степен на преанцероза има при 43,6% от тях (в нашето проучване – 42,59%)

И в четирите групи пациентки от нашето проучване състоянието на цервикалния епител показва наличие на HPV инфекция без данни за преанцероза (койлоцити, папилом) в 53% до 65% от случаите с нормални хистологични резултати (фиг. 11).



Фиг. 11 Дялово разпределение в отделните групи на нормалния цервикален епител със и без данни за наличие на HPV от хистологичните резултати

Това на практика означава, че и в четирите групи от проучването около 1/3 от пациентките без преанцероза на МШ всъщност имат инфекция с HPV (фиг. 12).



Фиг.12 Дял на пациентките с хистологични данни за HPV в изследваните групи

Чужди автори посочват наличие на HPV в около 10% от нормалния цервикален епител в общата популация жени, провеждащи рутинна профилактика. По-високият относителен дял на нормален епител с данни за HPV в нашата извадка можем да обясним с факта, че участничките в проучването не са само здрави жени, а голяма част от тях имат оплаквания, или са насочени за доуточняване от други специалисти. При HPV типизиране на проби от LBC обаче се установяват високорискови типове в 33,3% от хистологичните материали, негативни за цервикална неоплазия, или с гранични реактивни промени. Въпреки, че HPV е доказан като етиологичен фактор за развитие на РМШ, инфекцията с него не е достатъчна за трансформация на цервикалния епител. Необходими са ко-фактори и време. Това се подкрепя и от епидемиологичните данни, показващи, че пикът в кривата на разпространение на цервикалните преанцерози изпреварва с 10-20 години пика на РМШ. HPV присъства в цервикалния епител дълго преди да го промени и малигнената трансформация отнема *време*, което е удачно да се използва за *профилактика* преди развитието на инвазивен процес. Макар че голяма част от HPV инфекциите са транзиторни, фактът че вирусът присъства в 10 до 33% от здравия цервикален епител показва, че скрининг за РМШ трябва да се провежда и да има достатъчно голям обхват. Това ще осигури диагностициране на процеса още в стадий на предрак.

## V.2.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА КЛАСИЧЕСКАТА ЦИТОНАМАЗКА (PAP-ТЕСТ)

Първата група от нашето проучване включваше 99 пациентки, при които беше проведена класическа цитонамазка (PAP-тест), като материалите се взимаха с две отделни циточетки и се нанасяха на две отделни предметни стъкла. Резултатите бяха представяни по класическите критерии на на Papanicolaou-Koss в модификация на К. Цанев (1989) на съответен фиш за всяка пациентка. За улеснение и съответно адекватно групиране на пациентките, за *негативен тест* от цитологичното изследване приехме резултат *I-ва и II-ра група* по Papanicolaou, а за *позитивен* -  $\geq$  *III-та група* по Papanicolaou.

При всички изследвани жени в рамките на същото посещение бяха извършени колпоскопия и прицелна биопсия от съответна лезия при колпоскопски атипизъм, или от предварително избран участък при липса на такъв. Обобщените резултати от позитивните и негативните цитонамазки и съответните хистологични резултати от прицелните биопсии на пациентките от първа група на нашето проучване, изследвани с помощта на конвенционална цитонамазка са дадени в табл. 5.

Табл.5

Обобщени резултати от позитивните и негативните хистологии в първа група от проучването

Цитонамазка (група по Pap)	Хистология		общо	%
	негативна	позитивна		
1	2	0	2	2,02
2	45	14	59	59,6
3а	9	24	33	33,33
3б	0	5	5	5,05
общо	56	43	99	100

На база резултатите от хистологичното изследване на материалите от прицелната биопсия (от участък с колпоскопски атипизъм, или предварително избрано място при липса на такъв), извършена след провеждане на цитологичното изследване, с помощта на 2x2 таблици определихме истински позитивните (true positive, TP) – 29 случая, истински негативните (true negative, TN) – 47 случая, фалшиво позитивните (false positive, FP) – 9 случая и фалшиво негативните (false negative, FN) – 14 случая (табл. 6).

Табл. 6

2x2 таблица с резултатите от конвенционална цитонамазка (PAP – тест) и съответната ѝ хистология

Цитонамазка	Хистология		
	Негативна	Позитивна	Общо
Негативна (I, II група PAP)	<b>47</b> (TN)	<b>14</b> (FN)	<b>61</b>
Позитивна (≥IIIа група PAP)	<b>9</b> (FP)	<b>29</b> (TP)	<b>38</b>
<b>Общо</b>	<b>56</b>	<b>43</b>	<b>99</b>

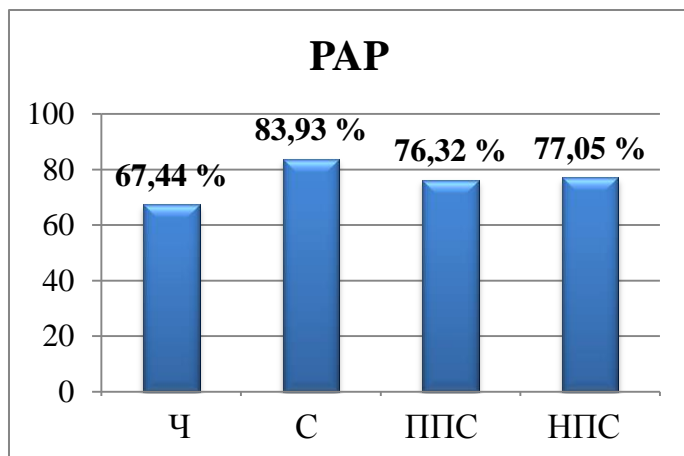
С помощта на съответните формули определихме чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) на PAP-теста. *Чувствителността* на класическата цитонамазка в нашето проучване беше **67,44%** (95% доверителен интервал 51,46% - 80,91%); *специфичността* – **83,93%** (95% доверителен интервал 71,67% - 92,36%); ППС – 76,32% (95% доверителен интервал 59,75% - 88,53%) и НПС – 77,05% (95% доверителен интервал 64,50% - 86,84%) (табл. 7).

Табл. 7

Статистически показатели за метода „конвенционална цитонамазка“

Статистически показатели за PAP-тест	Value (Стойност)	95% CI (95% доверителен интервал)	
Чувствителност	67.44%	51.46%	80.91%
Специфичност	83.93%	71.67%	92.36%
Позитивна предиктивна стойност	76.32%	59.75%	88.53%
Негативна предиктивна стойност	77.05%	64.50%	86.84%

На фиг. 13 графично е представено съотношението между отделните статистически показатели в групата с цитологично изследване на МШ (PAP-тест).



Фиг. 13 Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) на PAP-теста

Диагностичната сигурност на всеки един от методите определихме и с помощта на техните работни характеристики (receiver-operating characteristic) или ROC – криви. Информативна е площта под кривата (Area Under the Curve, AUC), която е относителен индекс и поради това не зависи от формата и дисперсиите на разпределенията, както и от броя на лицата във всяка група. Поблизка до 1 стойност на AUC показва по-добра диагностична способност на метода. Стойността на AUC за конвенционалната цитонамазка в нашата извадка е 0,757 (95% доверителен интервал: 0,656 – 0,857;  $p < 0,001$ ) (табл. 8).

Табл. 8

AUC за конвенционална цитонамазка (PAP-тест)

Метод	AUC (площ под кривата)	95% CI (95% доверителен интервал)		p
		0,656	0,857	
PAP	0,757	0,656	0,857	< 0,001

В медицина, базарана на доказателства, за оценка на клиничното представяне на даден диагностичен/скринингов тест, се използват отношения на вероятностите (likelihood ratios, LR): за позитивните резултати – positive likelihood ratio (PLR), и за негативните резултати от теста – negative likelihood ratio (NLR). PLR и NLR са свързани с потенциалната полезност на даден диагностичен тест. Съотношенията на позитивна и негативна вероятност (PLR и NLR) показват вероятността за вярна и съответно грешна диагноза при представянето на съответния метод за оценка на епитела на МШ. PLR в групата с цитологично изследване на епитела на МШ от нашето проучване беше 4,20

(95% доверителен интервал 2,23 – 7,91), а NLR съответно 0,39 (95% доверителен интервал 0,25 – 0,61).

Подобна информация за клиничното представяне на различните методи получаваме от статистическия показател „Ефикасност на метода“, който за метода конвенционална цитонамазка показва стойност 0,77.

## **ОБСЪЖДАНЕ**

Резултатите от нашето проучване в групата с цитологично изследване на МШ са сходни с тези на други автори, а именно – **средна по стойност чувствителност (67,44%)** и **по-висока специфичност (83,93%)**. Nanda K. et al. (2000г.) провеждат систематичен анализ на 94 проучвания за ефикасността на конвенционалната цитонамазка и установяват много разнопосочни резултати, но при всички изследвания Pap-тестът показва средна чувствителност и по-висока специфичност, както и при нашето проучване. Различията се обясняват със специфичните за всяка страна протоколи и показват нуждата от стандартизиране на цитологичните и хистологични класификации, начин на регистрация, както и препоръки за поведение.

Прави впечатление, че от всички 61 случая с негативни цитонамазки в групата, при 14 пациентки имаме фалшиво отрицателни резултати, което съставлява почти 1/4 от негативните (22,95%) и **1/3 (32,6%)** от всички цитонамазки. Тези наши резултати са в съответствие с факта, че *основен недостатък* на цитонамазката като скринингов метод са именно *фалшиво-негативните резултати*.

В тази проучвана група теста на McNemar за сравняване на относителните дялове на различно класифицираните честоти показва  $p = 0,405$  (т.е.  $> 0,05$ ), което доказва, че конвенционалната цитонамазка е метод, установяващ достатъчно вярно състоянието на цервикалния епител.

## **ИЗВОДИ**

*Цитологичният метод има висока специфичност (83,93%) и висока негативна предиктивна стойност (77,05%), което го прави подходящ за първичен цервикален скрининг като самостоятелен метод.*

*Основен недостатък на цитологичния метод за оценка на цервикалния епител са фалшиво отрицателните случаи: 22,95% от негативните и 32,6% от всички цитонамазки, които водят до ограничена чувствителност на PAP-теста.*

*Ограничената чувствителност на цитонамазката (67,44%) изисква регулярно повтаряне на теста.*

## V.2.3. ПРЕДИМСТВА И НЕДОСТАТЪЦИ НА ВИЗУАЛНИТЕ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА МШ (VIA И VILI)

### V.2.3.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ ВИЗУАЛНАТА ИНСПЕКЦИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА С ОЦЕТНА КИСЕЛИНА (VIA)

В рамките на нашето проучване оценихме клиничното представяне на две техники за визуална инспекция на МШ – с 4% оцетна киселина (Visual Inspection with Acetic Acid, VIA) и визуална инспекция на МШ с Луголов разтвор (Visual Inspection with Lugol's Iodine). Втората група от проспективното проучване включваше 95 жени, при които беше проведена VIA чрез аплициране на 4% разтвор на оцетна киселина върху МШ, а огледът се извършваше с невъоръжено око при добро осветление. Следеше се за поява на оцетно-бели лезии. Находките класифицирахме като тест-негативен и тест-позитивен съгласно установените критерии и резултатът се отбелязваше на работния фиш.

Както и в първа група с конвенционална цитонамазка, при всички пациентки от втора и трета група на проучването, оценени с визуални методи, в рамките на същото посещение бяха извършени колпоскопия и прицелна биопсия от съответна лезия при колпоскопски атипизъм, или от предварително избран участък при липса на такъв.

Въз основа на резултатите от хистологичното изследване на биопсичните материали (от участък с колпоскопски атипизъм, или предварително избрано място при липса на такъв) при пациентките от втора група с VIA определихме истински позитивните (TP) – 22 случая, истински негативните (TN) – 51 случая, фалшиво позитивните (FP) – 10 случая и фалшиво негативните (FN) – 12 случая (табл. 9).

Табл. 9

2x2 таблица за резултатите в групата с визуална инспекция с оцетна киселина

VIA	Хистология		
	Негативна	Позитивна	Общо
Тест – Негативен	51 (TN)	12 (FN)	63
Тест – Позитивен	10 (FP)	22 (TP)	32
Общо	61	34	95

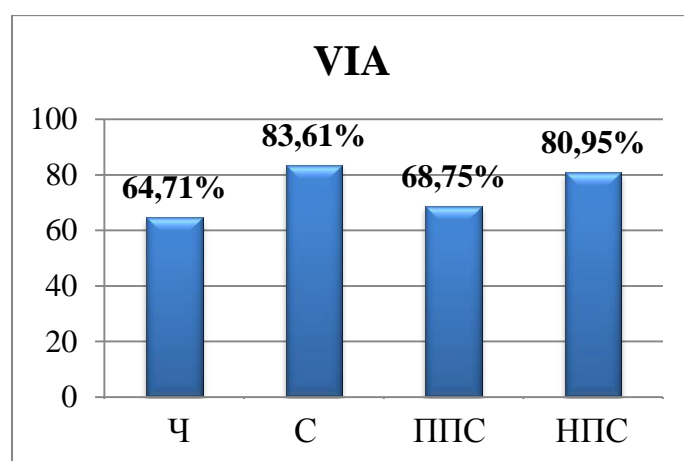
С помощта на съответните формули определихме чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (НПС) на VIA (табл. 23, фиг. 17). Чувствителността на VIA в нашето проучване беше **64,71%** (95% доверителен интервал 46,49% - 80,24%); специфичността – **83,61%** (95% доверителен интервал 71,91% - 91,83%); ППС – 68,75% (95% доверителен интервал 49,99% - 83,86%) и НПС – 80,95% (95% доверителен интервал 69,09% - 89,74%) (табл. 10).

Табл. 10

Статистически показатели за метода VIA

Статистически показатели за метода VIA	Value (Стойност)	95% CI (95% доверителен интервал)	
		Lower	Upper
Чувствителност	64,71%	46,49%	80,24%
Специфичност	83,61%	71,91%	91,83%
Позитивна предиктивна стойност	68,75%	49,99%	83,86%
Негативна предиктивна стойност	80,95%	69,09%	89,74%

На фиг. 14 графично е представено съотношението между отделните статистически показатели в групата с визуална инспекция на МШ с оцетна киселина (VIA).



Фиг. 14 Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) на метода VIA

Оценката на диагностичното представяне на VIA с помощта на ROC крива и площта под кривата показва стойност на AUC 0,742 (табл. 11).

AUC за метода VIA

Метод	AUC (площ под кривата)	95% CI (95% доверителен интервал)		p
VIA	0,742	0,631	0,852	< 0,001

## ОБСЪЖДАНЕ

Визуалната инспекция на МШ с оцетна киселина е алтернативен на цитодиагностиката тест за цервикален скрининг. Предимствата му включват ниска цена, лесно приложение и резултат в реално време. Sankaranarayanan R. et al. провеждат проспективно проучване между 2000 и 2006г. за ефикасността на VIA и установяват намаляване на заболяемостта от РМШ (коефициент за риск от развитие на РМШ 0,75), както и смъртността (коефициент за риск 0,65) и показват, че при адекватно изпълнение на техниката VIA е отличен метод за превенция на РМШ в развиващите се страни. Нашите резултати при пациентките с VIA показват средна по стойност *чувствителност*: **64,71%** и по-висока *специфичност* на метода: **83,61%**. Недостатък на VIA е невъзможността за стандартизиран качествен контрол, поради субективността на теста. Това обяснява и различните резултати при отделните проучвания. Макар и твърде разнопосочни като стойности, повечето рандомизирани проучвания за представянето на VIA като метод за вторична профилактика на РМШ показват висока специфичност на тази техника, което я прави подходяща за скрининг.

**Високата специфичност (83,61%)** на визуалната инспекция на МШ с оцетна киселина прави теста подходящ за отсяване на рисковите за РМШ пациентки, т.е. *подходящ за цервикален скрининг*. В полза на възможността за използване на тази техника като скринингов метод е и **високата НПС (80,95%)** в нашето проучване. Чуждите автори също посочват висока НПС на VIA, поради което методът широко се използва за цервикален скрининг в страни, където липсват условия за цитологичен такъв.

12 от пациентките във втора група от проучването с нормален резултат от визуалната инспекция с оцетна киселина имат предракови изменения на цервикалния епител, установени от хистологичното изследване на биопсичните материали. Това означава, че около 1/5 от случаите с оценка „тест-негативен“ от VIA са **фалшиво отрицателни** (19,05%), които представляват **12,63%** от всички пациентки във втора група. Тези стойности са сходни с цитираните в чуждата литература (FN случаи от VIA около 10%). За сметка на това обаче расте делът на **фалшиво позитивните** случаи: около 1/3 от пациентките с „тест-позитивен“

от VIA (**31,25%**). По тази причина намалява позитивната предиктивна стойност на теста (**68,75%** в нашето проучване). Високи стойности на FP обикновено водят до насочване на повече пациентки за доуточняване и извършване на излишни колпоскопии и биопсии.

В групата с VIA тестът на McNemar показва  $p = 0,832$  ( $p > 0,05$ ), т.е. методът отчита достатъчно вярно състоянието на цервикалния епител. Резултатите от нашето проучване показват, че VIA може да се използва като адекватен и приемлив тест, алтернативен на цитологичния, за ранно установяване на измененията на МШ, което е в съответствие с чуждия опит.

### **ИЗВОДИ**

*VIA има висока специфичност (**83,61%**), т.е. отсява рисковите за развитие на инвазивен РМШ пациентки, което заедно с високата ѝ негативна предиктивна стойност (**80,95%**) я прави подходящ метод за първичен цервикален скрининг като самостоятелен метод.*

*Основен недостатък на VIA са фалшиво-позитивните резултати (около 1/3 от пациентките с „тест-позитивен“ от VIA – **31,25%**), което е свързано с насочване на повече пациенти за уточняваща диагностика (колпоскопия) и евентуално извършване на излишни биопсии. За намаляване на фалшиво-позитивните случаи от VIA е необходимо стриктно спазване на препоръките за категоризиране на находките от теста.*

*Визуалната инспекция на МШ с оцетна киселина (VIA) е технически лесна за приложение, резултатът се получава в реално време и статистическите ѝ показатели са сравними с тези на конвенционалната цитонамазка.*

### **V.2.3.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ ВИЗУАЛНАТА ИНСПЕКЦИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА С ЛУГОЛОВ РАЗТВОР (VILI)**

Третата група от нашето проучване включваше 92 жени, при които беше направена визуална инспекция на МШ с Луголов разтвор (VILI). След аплициране на Луголовия разтвор находките се класифицираха като тест-негативен и тест-позитивен съгласно критериите (IARC, 2000) и резултатите се нанасяха на работния фиш на пациентката. Както в първа и втора групи, при всички пациентки от трета група на проучването, оценени с VILI, в рамките на същото посещение бяха извършени колпоскопия и прицелна биопсия от съответна лезия при колпоскопски атипизъм, или от предварително избран участък при липса на такъв.

С помощта на 2x2 таблици определихме истински позитивните (true positive, TP), истински негативните (true negative, TN), фалшиво позитивните (false positive, FP) и фалшиво негативните (false negative, FN) случаи (табл. 12).

Табл. 12

2x2 таблица за резултатите в групата с визуална инспекция с Луголов разтвор

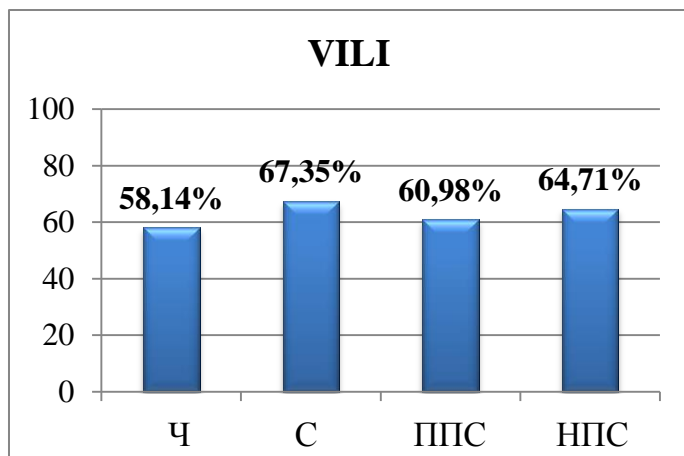
VILI	Хистология		
	Негативна	Позитивна	Общо
<b>Тест – Негативен</b>	<b>33</b> (TN)	<b>18</b> (FN)	<b>51</b>
<b>Тест – Позитивен</b>	<b>16</b> (FP)	<b>25</b> (TP)	<b>41</b>
<b>Общо</b>	<b>49</b>	<b>43</b>	<b>92</b>

С помощта на съответните формули определихме чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС), негативна предиктивна стойност (НПС) на VILI. *Чувствителността* на VILI в нашето проучване беше **58,14%** (95% доверителен интервал 42,13% - 72,99%); *специфичността* – **67,35%** (95% доверителен интервал 52,46% - 80,05%); ППС – 60,98% (95% доверителен интервал 44,5% - 75,8%) и НПС – 64,71% (95% доверителен интервал 50,07% - 77,57%) (табл. 13, фиг. 15).

Табл. 13

Статистически показатели за метода VILI

Статистически показатели за метода VILI	Value (Стойност)	95% CI (95% доверителен интервал)	
Чувствителност	58,14%	42,13%	72,99%
Специфичност	67,35%	52,46%	80,05%
Позитивна предиктивна стойност	60,98%	44,5%	75,8%
Негативна предиктивна стойност	64,71%	50,07%	77,57%



Фиг. 15 Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) на метода VILI

Диагностичното представяне на метода VILI оценихме и с помощта на ROC крива. Площта под кривата (AUC) показва стойност на 0,627 (табл. 14).

Табл. 14

AUC за метода VILI

Метод	AUC (площ под кривата)	95% CI (95% доверителен интервал)		p
VILI	0,627	0,512	0,743	0,036

## ОБСЪЖДАНЕ

Визуалната инспекция на МШ с Луголов разтвор (VILI) има редица предимства, особено в случаите, когато липсва организирана скринингова програма. Тя е лесно приложима, резултатите се получават в рамките на прегледа, себестойността ѝ е ниска, не е необходимо Луголовият разтвор да е прясно приготвен (за разлика от VIA). Интерпретацията на ефекта от Луголовия разтвор е значително по-лесна, в сравнение с този от оцетната киселина, тъй като участъците, които не поемат Луголовия разтвор се установяват много лесно от изследователя.

Международната Агенция за Изследване на Рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) провежда мащабни мултицентрови проучвания (над 58000 жени) за оценка на ефикасността на различни скринингови тестове за

установяване на цервикални неоплазии. Резултатите от тези проучвания показват много разнопосочни стойности за отделните методи, което е резултат от различията в тестването, подготовката на специалистите, качеството на контрола, използваните стандарти за установяване на истински позитивните случаи, докладването на хистологичните резултати и мониторирането на проучванията. В това мултицентрово проучване на IARC (2004) чувствителността на VILI варира между 76% до 97%, специфичността между 73,00% до 91,30%. Големите различия в резултатите от клиничното представяне на VILI от различните проучвания могат да се обяснят със субективната оценка на изследвания и степента на съобразяването с критериите за категоризиране на теста като позитивен, или негативен. Тези различия са и причината VILI като метод да има *ниска възпроизводимост* на резултатите и да не е предпочитан за цервикален скрининг.

Резултатите от нашето проучване показват средна по стойност *чувствителност (58,14%)* и средна *специфичност (67,35%)* на метода VILI. Специфичността на метода VILI в нашата извадка е доста по-ниска от тази на *цитологичния метод (83,93%)*, което е резултат от по-големия брой *фалшиво-позитивни резултати* при използване на тази техника за цервикален скрининг. В групата с VILI от пациентките с резултат „тест (+)“ 16 случая са фалшиво позитивни (**39,02%**). Това е познат недостатък на този метод като скрининг и е свързан с излишно насочване на пациента за колпоскопия и ненужна биопсия.

Тъй като фалшиво-позитивните резултати са основния недостатък на този вид визуална инспекция на МШ., ние се придържахме стриктно към критериите за определяне на позитивните и негативните резултати при прилагането на метода (A practical manual on visual screening for cervical neoplasia, IARC, 2003). Обикновено VILI показва по-голяма чувствителност от цитологичния метод. В това наше проучване обаче чувствителността на VILI е по-ниска (**58,14%**). Това може да се обясни именно с факта, че за тест-позитивен приемахме единствено жълтеникаво оцветените (mustard yellow) участъци от зоната на трансформация, непоемащи Луголовия разтвор, които бяха в близост до цервикалния канал, или навлизаха в него. Неравномерното поемане на Луголовия разтвор, както и сателитните лезии (далеч от цервикалния канал) отбелязвахме като негативен тест. Ниската негативна предиктивна стойност (НПВ) на VILI, която установихме в нашето проучване, а именно **64,71%**, прави теста неподходящ за използването му като скринингов метод за РМШ. Ако прагът за оценка на клиничното представяне на VILI е CIN2+, се оказва, че специфичността на теста е висока (>95%). Това на практика означава, че визуалната инспекция с Луголов разтвор е удачно да се използва не като скринингов метод, а с цел при рутинен преглед да не изпусне случай с РМШ, или тежка дисплазия.

## **ИЗВОДИ**

При визуалната инспекция на МШ с Луголов разтвор резултатът се получава в рамките на същия преглед и интерпретацията на резултата е много лесна.

Основен недостатък на VILI са фалшиво-позитивните резултати (39,02% от случаите с резултат „тест-негативен“), които водят до ниска специфичност на теста (67,35%) и извършване на излишни колпоскопии и биопсии.

VILI има ниска възпроизводимост на резултатите.

Ниската негативна предиктивна стойност на теста (64,71%) го прави неподходящ за първичен цервикален скрининг.

В случаите, когато не е сигурно дали ще може да се проследи пациента, може при прегледа да се използва VILI с цел да се изключи тежка дисплазия или инвазивен РМШ (специфичност на VILI >95% при праг от хистологичното изследване CIN2+).

### **V.2.4. ПРИЛОЖЕНИЕ НА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕН АНАЛИЗ ЗА ОТКРИВАНЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА (TRUSCREEN®)**

Четвъртата група пациентки от нашето проучване включваше 92 жени, при които беше направен спектрофотометричен анализ на МШ с TruScreen®. След калибриране и поставяне на стерилен индивидуален накрайник (SUS) преди всеки преглед, следваше отчитане на 16-32 полета от зоната на трансформация на МШ на съответната пациентка. В края на изследването резултатът се принтираше в две копия (едно за пациентката и второ за работния фиш). В проучването включихме само случаите с негативен (Normal) и позитивен (Abnormal) резултат, а тези с незадоволителен (Inadequate) – 2 случая, или при липсващи данни (No data) – 1 случай, бяха изключени от проучването. При всички пациентки от четвърта група на проучването, оценени с TruScreen®, в рамките на същото посещение бяха извършени колпоскопия и прицелна биопсия от съответна лезия при колпоскопски атипизъм, или от предварително избран участък при липса на такъв.

На база резултатите от хистологичното изследване на биопсичните материали с помощта на 2x2 таблици определихме истински позитивните (true positive, TP), истински негативните (true negative, TN), фалшиво позитивните (false positive, FP) и фалшиво негативните (false negative, FN) случаи (табл. 15).

Табл. 15

2x2 таблица за резултатите в групата със спектрофотометричен анализ на МШ с TruScreen®

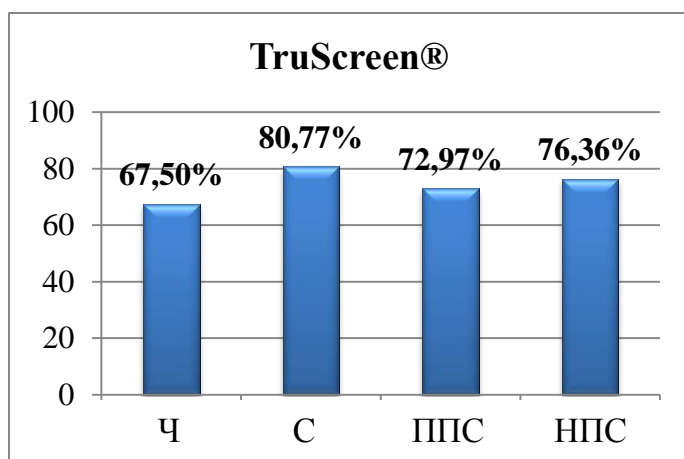
TruScreen®	Хистология		
	Негативна	Позитивна	Общо
<b>Normal</b>	<b>42</b> (TN)	<b>13</b> (FN)	<b>55</b>
<b>Abnormal</b>	<b>10</b> (FP)	<b>27</b> (TP)	<b>37</b>
<b>Общо</b>	<b>52</b>	<b>40</b>	<b>92</b>

Използвайки съответните формули определихме чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) на спектрофотометричния анализ с TruScreen®. Чувствителността на TruScreen® в нашето проучване беше **67,5%** (95% доверителен интервал 50,87% - 81,43%); специфичността – **80,77%** (95% доверителен интервал 67,47% - 90,37%); ППС – **72,97%** (95% доверителен интервал 55,88% - 86,21%) и НПС – **76,36%** (95% доверителен интервал 62,98% - 86,77%) (табл. 16, фиг. 16).

Табл. 16

Статистически показатели за метода спектрофотометричен анализ (TruScreen®)

Статистически показатели за TruScreen®	Value (Стойност)	95% CI (95% доверителен интервал)	
		Чувствителност	67,5%
Специфичност	80,77%	67,47%	90,37%
Позитивна предиктивна стойност	72,97%	55,88%	86,21%
Негативна предиктивна стойност	76,36%	62,98%	86,77%



Фиг. 16 Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) на метода спектрофотометричен анализ на МШ с TruScreen®

С помощта на ROC крива определихме диагностичното представяне на метода TruScreen®: площ под кривата (AUC) – 0,741 (табл. 17).

Табл. 17

AUC за метода TruScreen®

Метод	AUC (площ под кривата)	95% CI (95% доверителен интервал)		p
TruScreen®	0,741	0,635	0,847	< 0,001

## ОБСЪЖДАНЕ

Спектрофотометричния анализ на МШ (TruScreen®) е представител на методите за оценка на цервикалния епител в реално време. Редица проучвания разглеждат ефикасността на TruScreen® за установяване на преканцерозите на МШ и при повечето от тях методът показва висока специфичност, а именно специфичността на един метод показва дали е удачен за извършване на вторична профилактика за РМШ. Нашите резултати са близки до чуждия опит: *чувствителност* на TruScreen® **67,5%** и *специфичност* **80,77%** при праг CIN 1+ от хистологичното изследване на биопсичните материали на пациентките.

В четвъртата група от проучването има 55 пациентки с нормален резултат от спектрофотометричния анализ на МШ с TruScreen® (резултат “Normal”). От тях 13 имат данни за преканцероза на МШ от хистологичното изследване на съответния биопсичен материал, т.е. **23,64%** от жените с отрицателен резултат от теста са *фалшиво-негативни* (**14,13%** от всички пациентки в групата). От

пациентките с резултат „Abnormal“ от теста с TruScreen<sup>®</sup> (тест-позитивен), 10 случая са фалшиво-позитивни (27,03% от положителните случаи и 10,87% от всички пациентки в четвърта група).

Резултатите от това наше проспективно проучване показват *висока специфичност* на спектрофотометричния анализ на МШ (TruScreen<sup>®</sup>), а именно **80,77%** и *висока негативна предиктивна стойност: 76,36% (подобно на тази на цитологичния метод – **77,05%**), което показва, че TruScreen<sup>®</sup> може да бъде използван като *самостоятелен* метод за скрининг на РМШ, особено при липса на организирана скринингова програма.*

## **ИЗВОДИ**

*Спектрофотометричния анализ на МШ (TruScreen<sup>®</sup>) се извършва лесно, не изисква специална квалификация и резултатите се получават в реално време.*

*При изследване на МШ с TruScreen<sup>®</sup> няма субективен елемент за разлика от методите за визуална инспекция.*

*TruScreen<sup>®</sup> има висока специфичност (80,77%) и висока негативна предиктивна стойност (76,36%), т.е. може да бъде използван като самостоятелен метод за първичен цервикален скрининг.*

## **V.2.5. РЕЗУЛТАТИ ОТ КОМБИНИРАНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА РАЗЛИЧНИ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЦЕРВИКАЛНИЯ ЕПИТЕЛ**

На основание резултатите от проучването LAMS (Latin American Screening study) счетохме за удачно да проверим дали има разлика между ефикасността на проучваните методи *самостоятелно* и *в комбинация*. Разумно би било да се комбинират метод, установяващ промени по порциото на МШ (визуална инспекция, спектрофотометричен анализ) с такъв, откриващ лезии и в цервикалния канал (ексфолиативна цитология). Целта на такъв комбиниран тест е да се *повиши чувствителността* на изследването без да се намалява акуратността на теста заради загуба на специфичност, или насочване на излишен брой пациенти за уточняваща диагностика. Тъй като при всички пациентки от настоящото проучване беше взета цитонамазка в началото на прегледа преди VIA и VILI, и след TruScreen<sup>®</sup>, беше възможно да се оцени и комбинираното клинично представяне на тези образни техники с цитологичния метод.

Съответно бяха сформирани две подгрупи, при които оценката на МШ бе извършена с помощта на комбинация от два метода, а именно:

*I-ва подгрупа* – жени, при които бяха извършени **VIA и цитонамазка**

*II-ра подгрупа* – жени, при които бяха извършени спектрофотометричен анализ на МШ с **TruScreen® и цитонамазка**.

И в двете комбинирани подгрупи приехме за позитивен резултат от комбинацията случаите, в които поне един от двата метода беше показал позитивен резултат. За негативни в тези подгрупи приехме само случаите, в които и двата метода показаха отрицателен резултат.

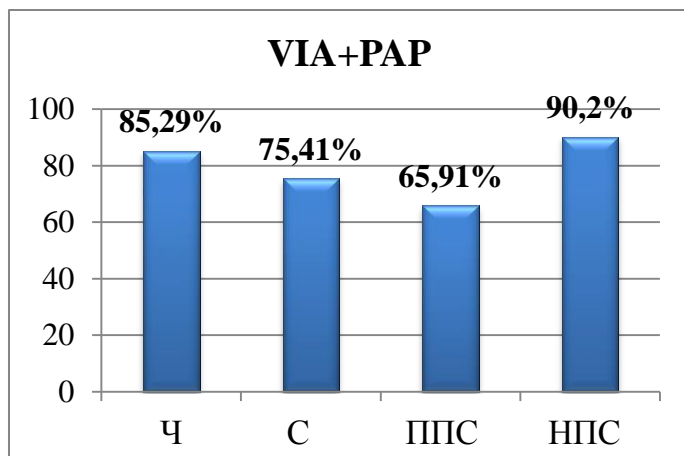
### V.2.5.1. РЕЗУЛТАТИ ОТ КОМБИНИРАНЕТО НА VIA И PAP-ТЕСТ

В първата подгрупа от настоящото проучване бяха оценени статистическите показатели на комбинираното изследване на МШ с **визуална инспекция с оцетна киселина (VIA) и цитонамазка (PAP-тест)**. *Чувствителността*, която намерихме за този комбиниран тест беше **85,29%** (95% доверителен интервал 68,93% - 94,99%), *специфичността* – **75,41%** (95% доверителен интервал 62,70% - 85,53%), *позитивната предиктивна стойност* – **65,91%** (95% доверителен интервал 50,08% - 79,50%), а *негативната предиктивна стойност* – **90,20%** (95% доверителен интервал 78,57% - 96,70%) (табл. 18, фиг. 17).

Табл. 18

Чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност и негативна предиктивна стойност в I-ва подгрупа на комбинирано изследване на МШ с VIA и PAP

Статистически показатели за VIA+PAP	Value (Стойност)	95% CI (95% доверителен интервал)	
Чувствителност	85,29%	68,93%	94,99%
Специфичност	75,41%	62,70%	85,53%
Позитивна предиктивна стойност	65,91%	50,08%	79,50%
Негативна предиктивна стойност	90,20%	78,57%	96,70%



Фиг. 17 Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) в I-ва подгрупа на комбинирано изследване на МШ с VIA и PAP

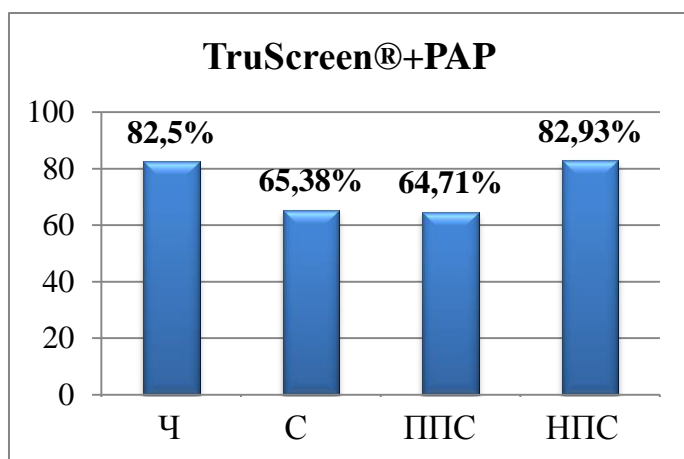
#### V.2.5.2. РЕЗУЛТАТИ ОТ КОМБИНИРАНЕТО НА TruScreen® И PAP-ТЕСТ

Втората подгрупа с комбинирано изследване на МШ включваше 92 пациентки, при които беше направен спектрофотометричен анализ на МШ с **TruScreen®** и **PAP**. За да оценим представянето на тази комбинация от тестове, също изчислихме съответните статистически показатели. *Чувствителността* на изследването TruScreen® + PAP, която получихме е **82,5%** (95% CI 67,22% - 92,66%), *специфичността* - **65,38%** (95% CI 50,91% - 78,03%), *позитивната предиктивна стойност* - 64,71% (95% CI 50,07% - 77,57%), *негативната предиктивна стойност* - 82,93% (95% CI 67,94% - 92,85%) (табл. 19, фиг. 18).

Табл. 19

Чувствителност, специфичност, позитивна предиктивна стойност и негативна предиктивна стойност във II-ра подгрупа на комбинирано изследване на МШ с TruScreen® и PAP

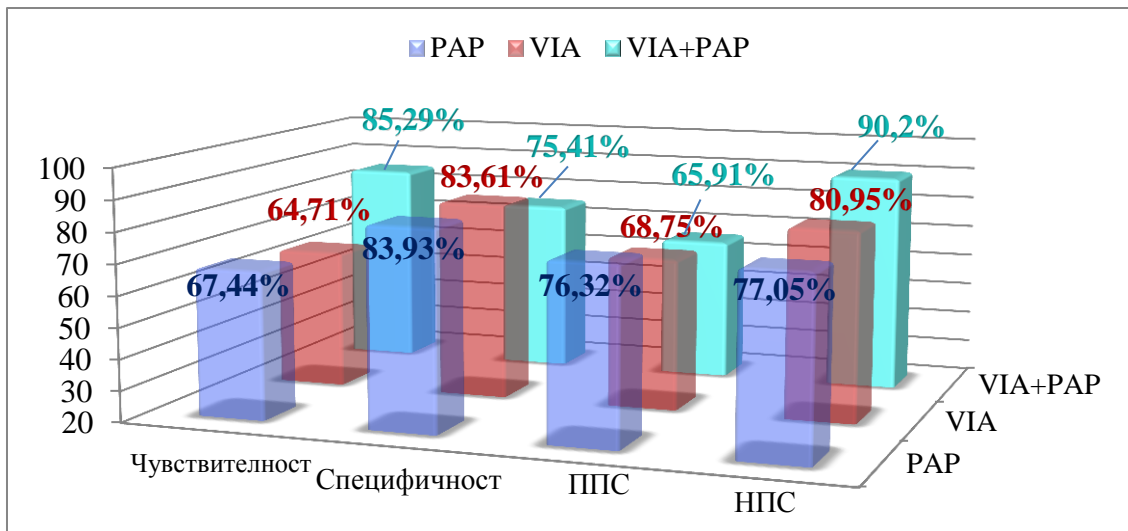
Статистически показатели за TruScreen® +PAP	Value (Стойност)	95% CI (95% доверителен интервал)	
		Lower Bound	Upper Bound
Чувствителност	82,5%	67,22%	92,66%
Специфичност	65,38%	50,91%	78,03%
Позитивна предиктивна стойност	64,71%	50,07%	77,57%
Негативна предиктивна стойност	82,93%	67,94%	92,85%



Фиг. 18 Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна предиктивна стойност (ППС) и негативна предиктивна стойност (НПС) във II-ра подгрупа на комбинирано изследване на МШ с TruScreen® и PAP

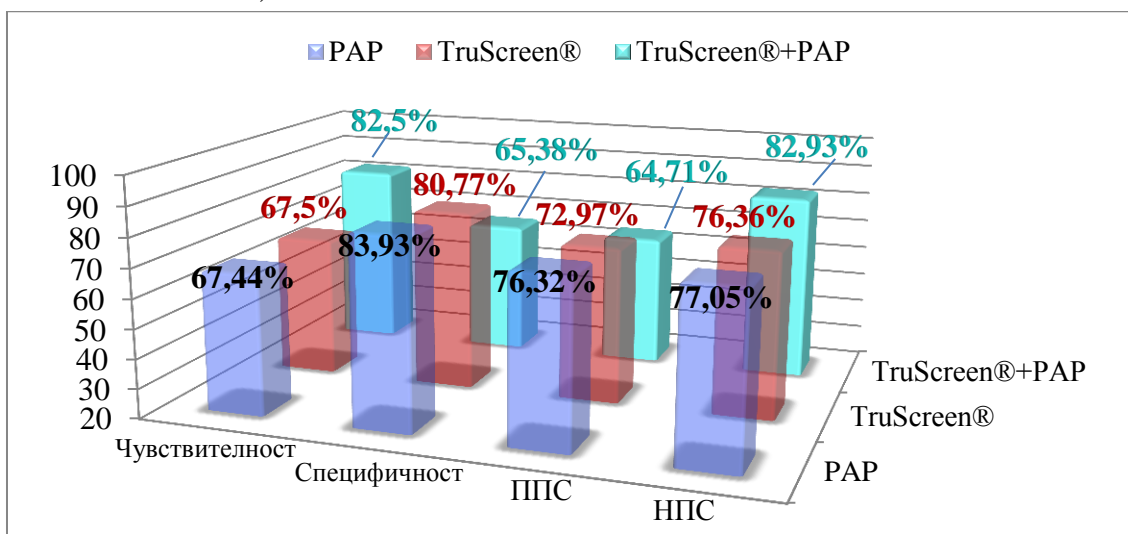
## ОБСЪЖДАНЕ НА КОМБИНИРАНОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА МШ

На фиг. 19 е представено сравнение между представянето на VIA и PAP-тест като самостоятелни методи за изследване на МШ и комбинацията между VIA и PAP-тест. Комбинирането на тези две техники води до *статистически значимо повишаване на чувствителността (85,29%)*, както спрямо самостоятелното използване на PAP-тест (67,44%) – **+17,85%** ( $p < 0,05$ ), така и спрямо самостоятелното изследване на МШ с VIA (64,71%) – **+20,58%** ( $p < 0,05$ ). Оценката на МШ с VIA + PAP-тест е свързано с *намаляване на специфичността (75,41%)*, но липсва статистически значима разлика спрямо специфичността на самостоятелното използване на PAP-тест (83,93%) и VIA (83,61%) ( $p > 0,05$ ). За клиничното представяне на всеки *скринингов метод* значение има *негативната предиктивна стойност (НПС)*. В групата с комбинирано изследване на МШ с VIA и PAP от нашето проучване НПС беше **90,2%**, което показва, че тази комбинация от техники може да бъде използвана за първичен цервикален скрининг.



Фиг. 19 Сравнение между статистическите показатели на самостоятелното клинично представяне на PAP-тест и VIA и комбинирането им

На фиг. 20 е сравнено самостоятелното клинично представяне на класическата цитонамазка (PAP-тест), спектрофотометричния анализ на МШ с TruScreen® и това на комбинацията между двете техники. Много сходно с другата подгрупа от нашето проучване с комбинация VIA + PAP, наблюдаваме статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повишаване на *чувствителността* на **комбинацията TruScreen® + PAP-тест (82,5%)** спрямо самостоятелното използване на двете техники поотделно. Успоредното използване на спектрофотометричния анализ на МШ и класическата цитонамазка обаче води и до статистически значимо ( $p < 0,05$ ) намаляване на специфичността на комбинацията (**65,38%**): от 83,93% на PAP-теста – - 18,55% и от 80,77% на TruScreen® – - 15,39%.



Фиг. 20 Сравнение на статистическите показатели при самостоятелното използване на PAP-тест и TruScreen®, както и комбинацията на тези методи

Други проучвания също установяват, че комбинираното тестване на МШ с TruScreen<sup>®</sup> и PAP-тест води до повишаване на чувствителността. He XK et al. (2010г.) разглеждат самостоятелно тестване с TruScreen<sup>®</sup> и паралелно TruScreen<sup>®</sup> и PAP и намират статистически значима разлика между успоредното изследване на МШ с TruScreen<sup>®</sup> и PAP и това без TruScreen<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ), но не и между самостоятелното представяне на TruScreen<sup>®</sup> и комбинирането му с PAP-тест ( $p > 0,05$ ). Така те показват, че TruScreen<sup>®</sup> допринася за диагностичната точност, ако се използва за допълнителен тест, но ако той се използва като първичен скрининг, няма полза от комбинирането му с друг тест.

Негативната предиктивна стойност на комбинираното тестване с TruScreen<sup>®</sup> и PAP е висока - **82,93%**. Това показва, че тази комбинация от тестове също може да се използва за първичен цервикален скрининг. НПС на самостоятелното изследване на МШ с TruScreen<sup>®</sup> е 76,36% и комбинирането му с PAP-тест не води до статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ), което на практика означава, че не е оправдано TruScreen<sup>®</sup> да се комбинира с друг метод, а е уместно той да се използва като **самостоятелна техника за първичен цервикален скрининг**.

## **ИЗВОДИ**

*Комбинираното изследване на МШ с VIA и PAP-тест (цитонамазка) води до статистически значимо повишаване на чувствителността (85,29%) и негативната предиктивна стойност (90,2%), спрямо самостоятелното използване на съответните методи. Комбинацията на тези два теста е свързана с намаляване на специфичността (75,41%), но липсва статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ) спрямо използването на методите за оценка на цервикалния епител поотделно. Нашите резултати показват, че тази комбинация от техники е удачна за вторична профилактика на РМШ и може да бъде част от цервикалния скрининг.*

*Комбинираното изследване на МШ с TruScreen<sup>®</sup> и PAP-тест (цитонамазка) има негативна предиктивна стойност (82,93%) близка до тази на самостоятелното тестване с TruScreen<sup>®</sup> (76,36%), без статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ). В същото време успоредното използване на TruScreen<sup>®</sup> и цитонамазка води до статистически значимо ( $p < 0,05$ ) понижаване на специфичността (65,38%). Тези стойности показват, че спектрофотометричният анализ на МШ е подходящ за **самостоятелен първичен цервикален скрининг** и не е оправдано комбинирането му с други техники за изследване на МШ.*

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Страни с действащи скринингови програми имат най-ниски заболяемост и смъртност. Машабно проучване на раковите регистри на скандинавските страни (Дания, Финландия, Норвегия и Швеция) за 50 годишен период (S Vaccarella et al., 2014) показва, че над 60000 случая на инвазивен, или между 41% и 45%, са били предотвратени благодарение на въведените скринингови програми. Анализът на заболяемостта и смъртността от РМШ от базата данни на СЗО в Балтийските страни (Естония, Латвия и Литва) и тези от югоизточна Европа (България и Румъния) (Arbyn M et al., 2011) показва тенденция за повишение и на двата показателя за нашата страна. Остава въпросът какво би могло да се направи на места, където няма организиран цервикален скрининг, особено в условията на слаба икономика. Това бе причината в нашето проучване да сравним различни методи, които лесно биха могли да се използват за вторична профилактика на РМШ и да не са скъпи. Доколко един скринингов тест е удачен зависи не само от неговата точност, оценена основно на база чувствителността и специфичността му, но също така и от степента на сложност за приложението му и неговата безопасност. ППС и НПС също определят дали даден метод е подходящ за скринингов такъв, но тези два показателя зависят от разпространението на болестта (в случая броя на предраковите изменения на МШ при изследваните пациентки). Нашето проспективно проучване позволява да се направи сравнителна оценка на ефикасността на четири различни метода, използвани за цервикален скрининг: класическа цитонамазка, визуална инспекция на МШ с оцетна киселина (VIA), визуална инспекция на МШ с Луголов разтвор (VILI) и спектрофотометричен анализ на МШ с TruScreen<sup>®</sup>. В допълнение проверихме и способността за установяване на цервикална неоплазия при комбинация от два скринингови метода, а именно: VIA + цитонамазка и TruScreen<sup>®</sup> + цитонамазка. Оценката на характеристиките от клиничното представяне на гореспоменатите методи е важно с оглед определяне на оптималния протокол за вторична профилактика на РМШ, подходящия интервал за проследяване и последващото поведение в зависимост от резултата.

В настоящото проучване сравняваме следните методи за онко-профилактична оценка на епитела на МШ:

1. Класическа цитонамазка (PAP – тест)
2. Визуална инспекция с оцетна киселина (VIA)
3. Визуална инспекция с Луголов разтвор (VILI)
4. Спектрофотометричен анализ на МШ с TruScreen<sup>®</sup>
5. Комбинация между VIA и цитонамазка
6. Комбинация между TruScreen<sup>®</sup> и цитонамазка

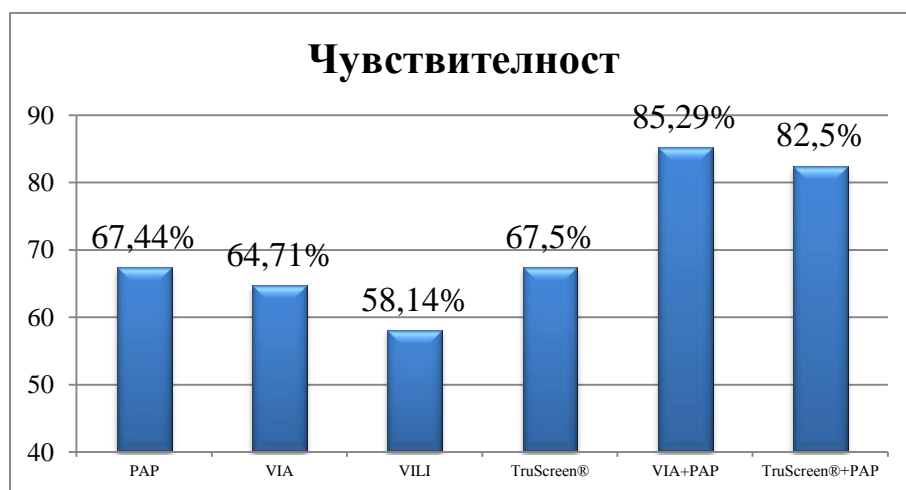
В табл. 20 са посочени всички статистически показатели за проучваните от нас методи за установяване измененията на МШ.

Табл. 20

Чувствителност (Ч), специфичност (С), позитивна и негативна предиктивна стойност (ППС, НПС), съотношения на позитивна и негативна вероятност (СПВ, СНВ), площ под кривата при ROC анализа (AUC) и ефикасност (Е) на всички проучени методи

Метод	Ч	С	ППС	НПС	СПВ	СНВ	AUC	Е
<b>PAP</b>	67,44%	83,93%	76,32%	77,05%	4,20	0,39	0,757	0,7677
<b>VIA</b>	64,71%	83,61%	68,75%	80,95%	3,95	0,42	0,742	0,7684
<b>VILI</b>	58,14%	67,35%	60,98%	64,71%	1,78	0,62	0,627	0,6304
<b>TruScreen®</b>	67,50%	80,77%	72,97%	76,36%	3,51	0,40	0,741	0,7500
<b>VIA+PAP</b>	85,29%	75,41%	65,91%	90,20%	3,47	0,20	0,804	0,7895
<b>TruScreen®+</b>								
<b>PAP</b>	82,50%	65,38%	64,71%	82,93%	2,38	0,27	0,739	0,7283

Резултатите от нашето проучване показаха следните стойности за чувствителност на съответните методи: цитонамазка – 67,44%, VIA – 64,71%, VILI – 58,14%, TruScreen® – 67,5%, VIA+PAP – 85,29% и TruScreen®+PAP – 82,5% (фиг. 21).



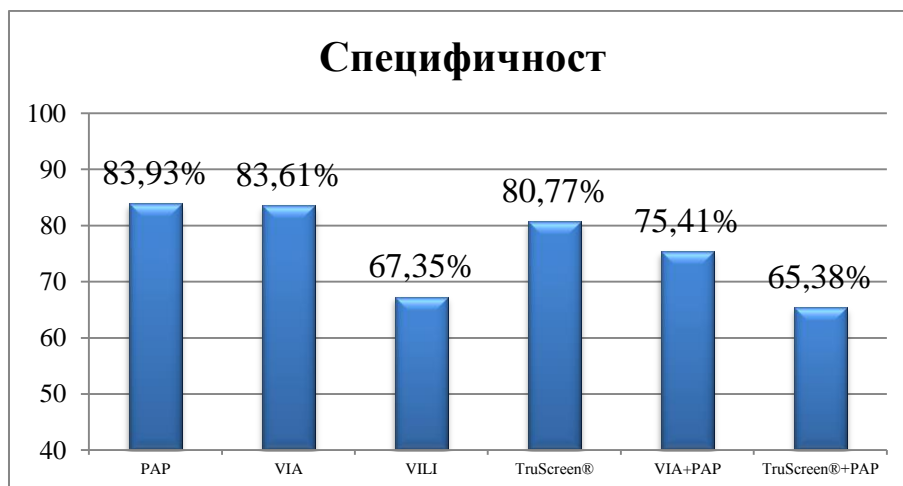
Фиг. 21 Чувствителност на проучваните методи за оценка на цервикалния епител

Най-високи стойности на чувствителност имат комбинациите между **VIA+PAP (85,29%)** и **TruScreen®+PAP (82,5%)**. Много сходни резултати за съчетаване на VIA и PAP-тест има в проучването LAMS (Latin American Screening study): комбинирането на цитонамазка с VIA показва оптимален баланс между чувствителност, специфичност и ненужно насочване към

колпоскопия. LAMS установява чувствителност на тази комбинация от методи **87,1 %**. В нашето проучване комбинирането на VIA с цитонамазка повишава статистически значимо чувствителността (**85,29%**) спрямо самостоятелното използване на конвенционалната цитонамазка (67,44%) с **17,85% ( $p<0,05$ )**, а съотнесено към самостоятелното приложение на VIA (64,71%) с **20,58% ( $p<0,05$ )**.

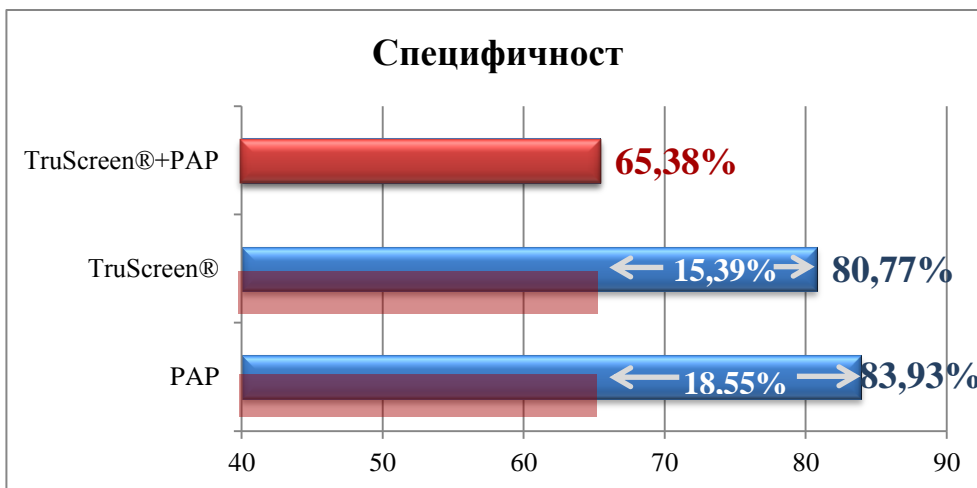
В нашето проспективно проучване чувствителността на TruScreen<sup>®</sup>+PAP (**82,5%**) е с **15,06%** по-висока ( $p<0,05$ ) спрямо моно-теста с цитонамазка и с **15%** по-висока ( $p<0,05$ ) от тази на моно-тест с TruScreen<sup>®</sup>. Това показва, че комбинирано изследване на МШ с TruScreen<sup>®</sup>+PAP дава възможност да се установи цервикална неоплазия, изпусната от цитологията (известен недостатък на цитологичния метод са фалшиво-отрицателните резултати).

За специфичността на проучваните методи получихме следните резултати: PAP-тест – 83,93%, VIA – 83,61%, VILI – 67,35%, TruScreen<sup>®</sup> - 80,77%, VIA+PAP – 75,41%, TruScreen<sup>®</sup>+PAP – 65,38% (фиг. 22).



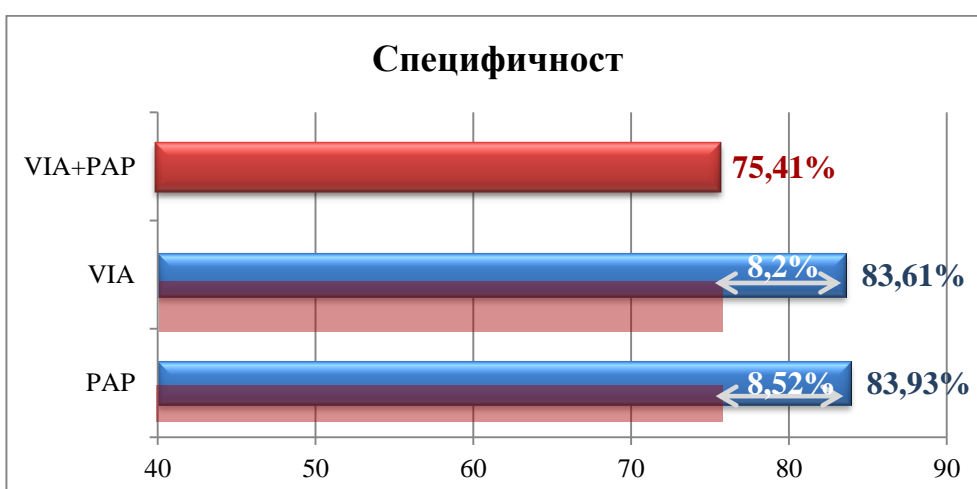
Фиг. 22 Специфичност на проучваните методи за оценка на цервикалния епител

Нашите резултати показват най-високи стойности на специфичността при **самостоятелното** използване на **класическата цитонамазка (83,93%)**, **VIA (83,61%)** и **TruScreen<sup>®</sup> (80,77%)**. В съответствие с очакванията, комбинирането на два метода доведе до **понижаване на специфичността**, в резултат на по-големия брой **фалшиво положителни** случаи. Установихме статистически значимо понижение на специфичността ( $p<0,05$ ) при **комбинация на TruScreen<sup>®</sup> и PAP (65,38%)**: с **18,55%** спрямо самостоятелно приложение на PAP (83,93%) и с **15,39%** спрямо моно-тест с TruScreen<sup>®</sup> (80,77%) (фиг. 23). Това се потвърждава и от чужди автори. На практика това означава, че не е оправдано успоредното изследване на МШ с TruScreen<sup>®</sup> и цитонамазка, а извършването на **самостоятелно изследване** с един от двата метода, тъй като увеличаването на фалшиво положителните случаи ще доведат до извършване на излишни колпоскопии и биопсии.



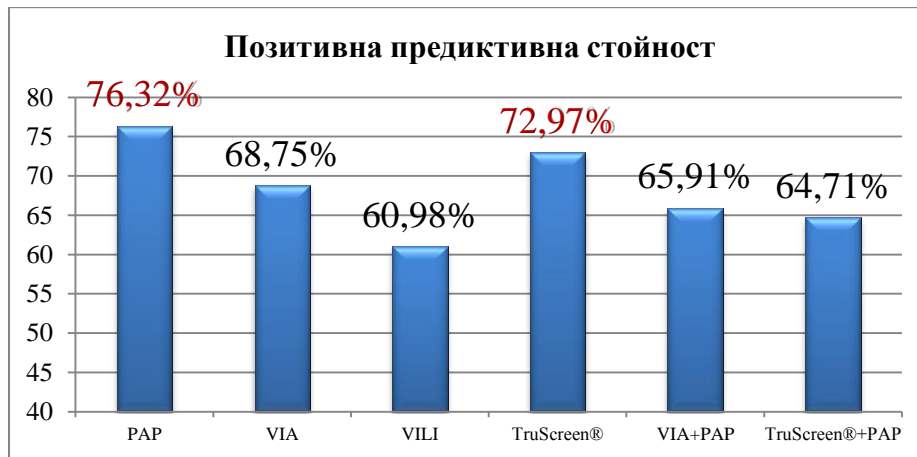
Фиг. 23 Понижение на специфичността при комбинирано изследване на МШ с TruScreen® и цитонамазка спрямо самостоятелното тестване с всеки от двата метода

Понижението на специфичността при *комбинирано изследване с VIA и PAP (75,41%)* не е статистически значимо, съотнесено към специфичността на самостоятелното изследване със съответния тест: с **8,52%** ( $p>0,05$ ) спрямо специфичността на самостоятелно използване на PAP (**83,93%**) и с **8,2%** ( $p>0,05$ ) спрямо моно-тест с VIA (**83,61%**) (фиг.24). Статистически значимото повишаване на чувствителността при успоредно изследване на МШ с VIA и PAP (**85,29%**) и липсата на значима разлика в специфичността между комбинираното и самостоятелното използване на тези методи показва, че е оправдано конвенционалната цитонамазка да се допълва в практиката на гинеколога с визуална инспекция с оцетна киселина, защото това би допринесло за повишаване точността на изследване, без да има излишно насочване на пациентите за колпоскопия и ненужно извършване на биопсии.



Фиг. 24 Понижение на специфичността при комбинирано изследване на МШ с VIA и цитонамазка спрямо самостоятелното тестване с всеки от двата метода

При оценяване на клиничното представяне на различни методи важна информация предоставят и предиктивните стойности (позитивна и негативна). В нашето проучване получихме следните резултати за ППС в отделните групи: цитонамазка – 77,32%, VIA – 68,75%, VILI – 60,98%, TruScreen® – 72,97%, VIA+PAP – 65,91%, TruScreen®+PAP – 64,71% (фиг. 25).



Фиг. 25 Позитивна предиктивна стойност на проучваните методи за оценка на цервикалния епител

Най-високи стойности на ППС в нашето проспективно проучване имат **класическата цитонамазка (76,32%)** и спектрофотометричния анализ на МШ (**TruScreen®**) (**72,97%**) като **самостоятелен метод** за цервикален скрининг.

Негативната предиктивна стойност (НПС) е важен показател за установяване дали даден метод е удачен за използване като скринингов такъв. За отделните групи от проучването получихме следните резултати за НПС: цитонамазка – 77,05%, VIA – 80,95%, VILI – 64,71%, TruScreen® – 76,36%, VIA+PAP – 90,2%, TruScreen®+PAP – 82,93% (фиг. 26).



Фиг. 26 Негативна предиктивна стойност на проучваните методи за оценка на цервикалния епител

Най-висока стойност на **НПС** получихме при *комбинирана оценка* на цервикалния епител с **VIA и цитонамазка (90,2%)**. От гледна точка на скринингово изследване, т.е. отсяване на здравите от тези, които евентуално имат изменения на МШ, най-удачна се оказва тази комбинация от методи за оценка на МШ. Достатъчно висока НПС имат и VIA като *самостоятелен тест (80,95%)*, както и *комбинираното изследване с TruScreen® и цитонамазка (82,93%)*. Тези наши резултати се потвърждават и от други автори, които също посочват повишаване на НПС при комбинация от тестове.

В медицина, базарана на доказателства, за оценка на клиничното представяне на даден диагностичен/скринингов тест, се използват *съотношения на вероятностите* (likelihood ratios, LR). Съществуват два вида LR: за позитивните резултати от теста – съотношение на позитивна вероятност (СПВ), и за негативните резултати от теста – съотношение на негативна вероятност (СНВ). СПВ и СНВ са свързани с потенциалната полезност на даден диагностичен тест. Съотношенията на позитивна и негативна вероятност показват вероятността за вярна и съответно грешна диагноза при представянето на съответния метод за оценка на епитела на МШ. СПВ – отношението между истински позитивни и фалшиво позитивни случаи: колкото по-голяма от 1 е тази стойност, толкова по-голяма е вероятността за вярна диагноза. СНВ – отношението между фалшиво негативни и истински негативни: колкото по-малка от 1 е тази стойност, толкова по-малка е вероятността за фалшива диагноза. Ако  $LR=1$ , това означава, че съответният метод не променя вероятността за наличие на отклонение от нормата (в нашия случай преканцероза на МШ). За четирите основни групи и двете подгрупи от нашето проспективно проучване изчислихме и LR (фиг. 27).

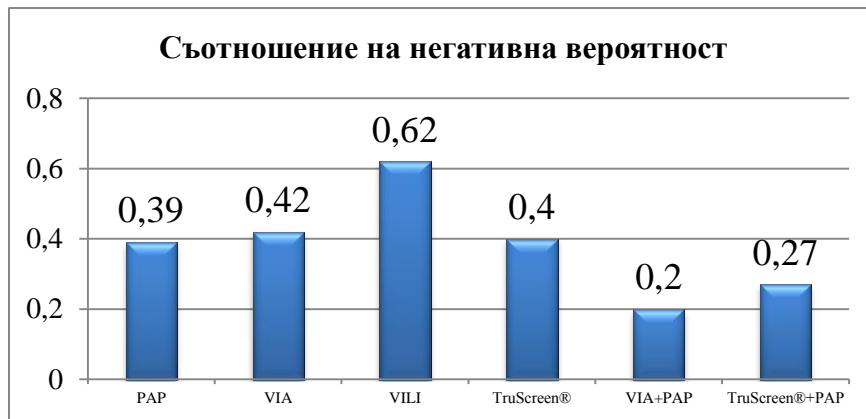


Фиг. 27 Сравнение между стойностите на съотношение на позитивна вероятност в отделните групи и двете подгрупи от нашето проучване

Най-висока стойност на **СПВ** в нашето проучване има **цитологичният метод (4,20)**, т.е. от методите, които сравняваме, при позитивен PAP-тест има

най-голяма сигурност за вероятна преканцероза на МШ. Сходен PLR (СПВ) има **самостоятелното представяне на VIA** като метод за изследване на МШ (**3,95**). В останалите групи PLR (СПВ) има по-ниски стойсти, което се дължи на по-големия брой фалшиво-позитивни резултати.

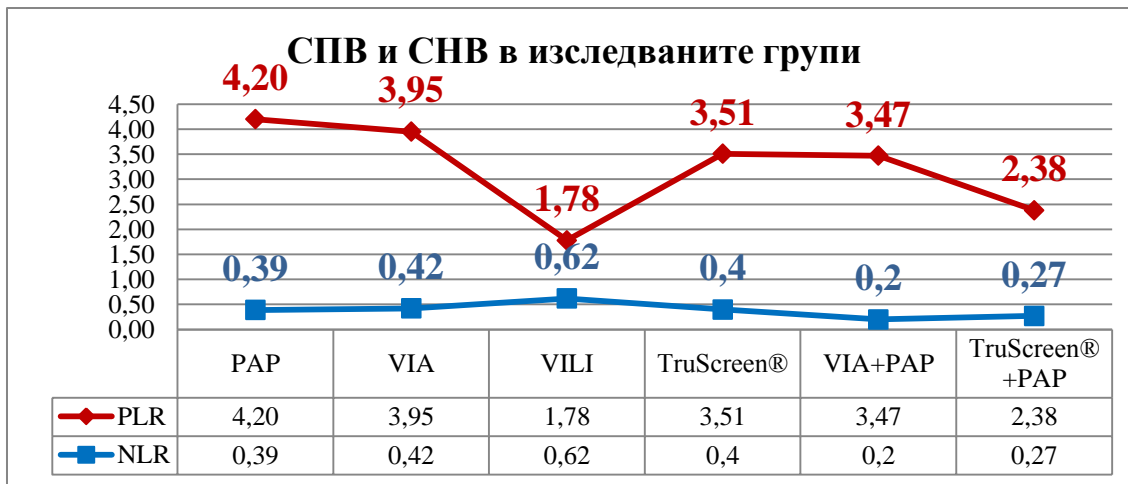
На фиг. 28 е онагледен сравнителен анализ на стойностите на съотношение на негативна вероятност (СНВ) в нашето проучване.



Фиг. 28 Сравнение между стойностите на съотношение на негативна вероятност в отделните групи и подгрупи от проучването

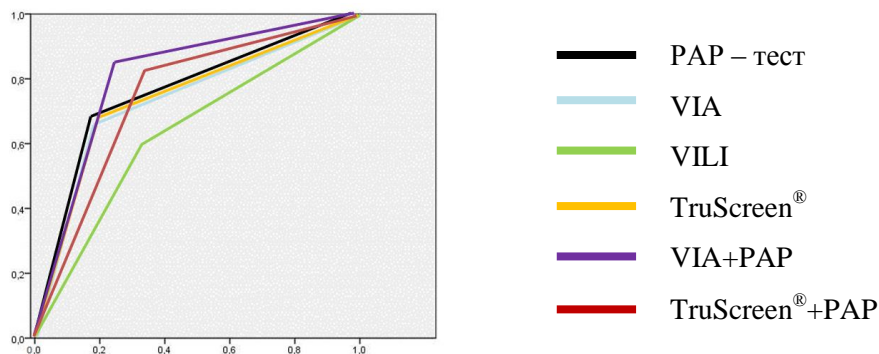
В настоящото проучване сравняваме методи, които се използват за вторична профилактика на РМШ, а целта на това е да се отсеят истински здравите пациенти от тези с потенциален риск. От тази гледна точка важно е сравняването на съотношението на негативна вероятност в разглежданите групи (СНВ). Колкото по-ниска е тази стойност, толкова по-сигурно е, че пациент с негативен резултат от профилактичния тест ще има нормален резултат от хистологичното изследване (без преканцероза на МШ). *Най-ниски стойности на СНВ* имаме в *комбинираните* групи: *VIA+PAP (0,2)* и *TruScreen®+PAP (0,27)*. Самостоятелното клинично представяне на PAP, VIA и TruScreen® има сходни и по-високи стойности от тези в комбинираните групи, съответно 0,39; 0,42 и 0,40. В групата с VILI СНВ има стойност 0,62, която на практика показва, че VILI не е удачна техника за цервикален скрининг, тъй като има много фалшиво-позитивни резултати.

На фиг. 29 е представено съотношението между стойностите на СПВ и СНВ във всяка от изследваните групи. От графиката става ясно, че оптимални стойности, а именно *високи СПВ* и *ниски СНВ*, има при *самостоятелно изследване* на МШ с PAP, VIA и TruScreen®, както и при *комбинирана оценка* на епитела на МШ с VIA+PAP. В групата с VILI имаме едновременно най-високата стойност на СНВ и най-ниската на СПВ, което означава, че този метод не би бил полезен в ежедневната практика за адекватна оценка на цервикалния епител.



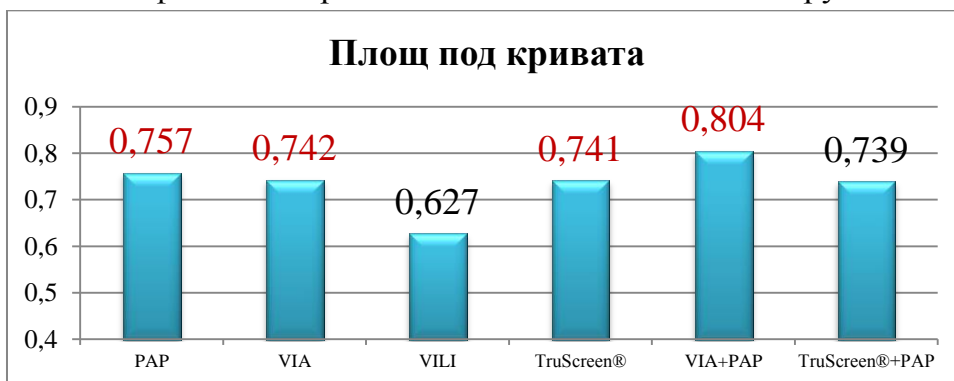
Фиг. 29 Съотношения на позитивна и негативна вероятност (СПВ и СНВ) в групите

По отношение ефикасността на скрининговите и диагностични методи преценка може да се направи и от ROC (Receiver Operating Characteristic) кривите и по-специално площта под кривата (AUC, area under curve) – колкото е по-висока тази стойност, по-точен е съответния метод (фиг. 30).



Фиг. 30 ROC (Receiver Operating Characteristic) криви на проучените от нас методи

На фиг. 31 са сравнени стойностите на AUC в групите от проучването.

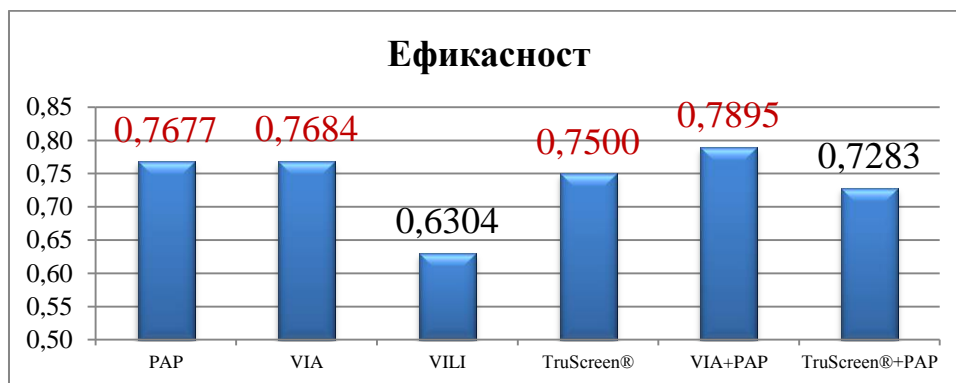


Фиг. 31 Площ под кривите при ROC анализа във всички групи и подгрупи

Най-висока стойност на AUC има в комбинираната група **VIA+PAP (0,804)**. Площта под кривата в групите **PAP**, **VIA** и **TruScreen®** е сходна като стойност, съответно 0,757; 0,742 и 0,741, което показва че тези три техники за цервикален скрининг имат близко като ефикасност клинично представяне и са *удачни за първичен скрининг на МШ като самостоятелен метод*. Подобна на самостоятелното изследване на МШ с TruScreen® стойност на площта под кривата е и AUC на комбинацията между TruScreen® и PAP (0,739), което означава, че не е оправдано комбинираното оценяване на МШ, а е по-удачно *самостоятелното* използване на TruScreen®.

Сходна информация за клиничното представяне на различните методи получаваме от статистическия показател „Ефикасност на метода“ (фиг. 32), който се изчислява по формулата:

$$\text{Ефикасност} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{FP} + \text{TN} + \text{FN}}$$



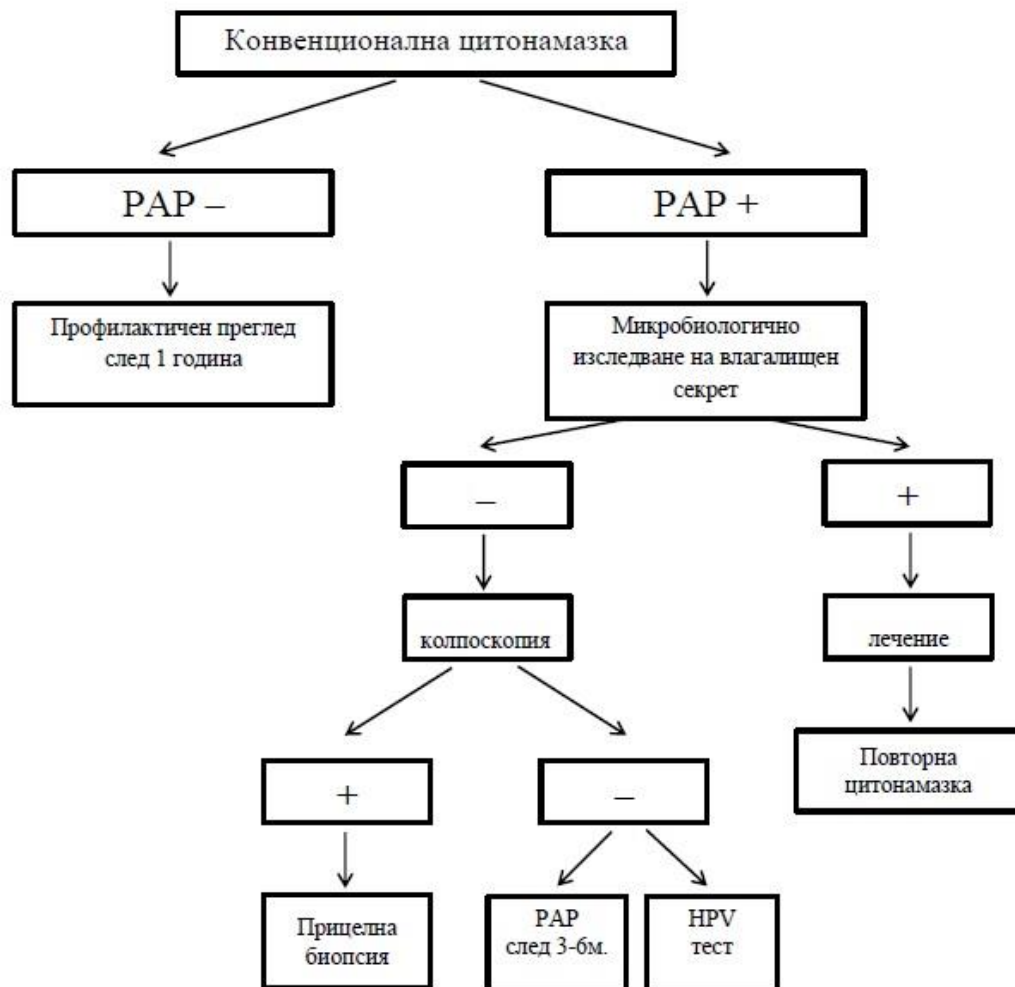
Фиг. 32 Ефикасност на всеки от методите в проспективното проучване

В потвърждение от данните при анализ на ROC кривите, ефикасността на методите от нашето проучване показва, че най-удачно за вторична профилактика на РМШ като *самостоятелна техника* да се използват **PAP**, **VIA** и **TruScreen®**, а от *комбинираните методи* – **VIA+PAP**, защото в тези случаи имаме най-висока стойност на статистическия показател „ефикасност“. Ефикасността на проучените техники, подобно на AUC, показва, че **TruScreen®** е по-подходящ за *самостоятелен скрининг*, а не в комбинация с цитологичния метод.

РМШ все още е значим медико-социален проблем в България, което се потвърждава от епидемиологичните показатели, демонстриращи неблагоприятни тенденции за това заболяване в нашата страна. Тъй като вече е доказана ролята на HPV в етиопатогенезата на цервикалния рак, HPV ваксините представляват *първична профилактика* на РМШ. Дори и да се постигне максимален обхват на таргетната популация с тези ваксини, ще са необходими доста години, за да може разпространението на високорискови HPV да намалее сред населението. Ето защо, въпреки потенциала на тези ваксини, е наложително да се провежда стриктно *вторична профилактика* на РМШ. Цитологичното изследване на МШ е утвърден в практиката метод за вторична профилактика на РМШ и е част от цервикалния скрининг в редица страни. На малко места, обаче, се осъществяват добре организирани и ефективни скринингови програми. Това налага търсене на други техники за контрол на заболяването, които са достъпни и ефикасни алтернативи на цитонамазката. Освен това, ниската чувствителност на цитологичния метод (**67,44%**) налага по-често проследяване, ако вторичната профилактика се извършва самостоятелно с тази техника. Това компрометира съотношението цена-ефективност и е причина да се търсят други методи за оценка на МШ, които могат да се прилагат на по-големи интервали, но да имат поне подобна на утвърдения метод сигурност. Проучването на алтернативни на цитологичния методи с цел въвеждането им в практиката на гинеколога е най-засилено на места, където липсват действащи скринингови програми и ясни препоръки за поведение. Особено важно е алтернативният метод да има добра възпроизводимост, за да е надежден (т.е. повтарянето на теста да показва същия резултат). Освен това тестовите характеристики и точността на метода (чувствителност и специфичност) е добре да имат оптимално съотношение за да може методът да разграничава адекватно ранните стадии на заболяване (в случая преканцероза на МШ) от липсата на такова. В развитите страни има действащ *популационен скрининг*, при който специалистите се ръководят от препоръки, базирани на доказателства. В България се провежда *опортюнистичен скрининг* и популационният обхват е твърде малък, поради което РМШ все още е значим проблем в нашата страна. Сериозна пречка за осъществяване на ефективна вторична профилактика е и липсата на достатъчно цитологични лаборатории и подготвени цитотехници.

Въз основа на резултатите от нашето проучване, сравняващо цитонамазката и други алтернативни методи за изследване на МШ, разработихме алгоритми за оценка на цервикалния епител и вторична профилактика на РМШ, съобразени с икономическата ситуация в страната, в зависимост от наличните условия, с които разполага съответният специалист, както и достъпа до цитологична лаборатория.

В специализирани центрове (болници, онкопрофилактични кабинети), където може да се проведе качествена цитологична диагностика на МШ:



В кабинети и амбулатории, където няма достъп до цитологична лаборатория и съответните специалисти:

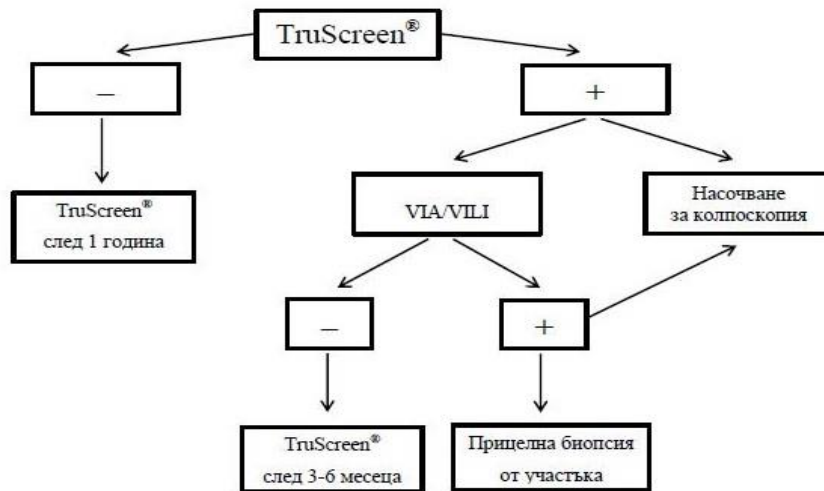
#### I-ви вариант:

In vivo техники за оценка на цервикалния епител:

1. Спектрофотометричен анализ на МШ с **TruScreen<sup>®</sup>**
2. Визуална инспекция на МШ с оцетна киселина (**VIA**)

И при двата метода резултатът се получава в рамките на прегледа. При позитивен резултат е удачно насочване на пациентката към специализиран център за доуточняване. Ако няма възможност за такава консултация, след положителен резултат от VIA може да се вземе прицелна биопсия от съответния участък, като хистологичният резултат определя поведението.

## 1. Спектрофотометричен анализ на МШ с TruScreen®



## 2. Визуална инспекция на МШ с оцетна киселина (VIA)



### II-ри вариант

В случаите, когато не е сигурно, че пациентката ще може да бъде проследена, вторичната профилактика на МШ може да се проведе с визуална инспекция с Луголов разтвор (VILI). Резултатите от мултицентровото проучване на IARC (Sankaranarayanan R. et al., 2004) показват, че този метод е удачен с цел изключване на HSIL (242). При позитивен тест пациентката се насочва за колпоскопия, или се прави прицелна биопсия от съответния атипичен участък.



## **VII. ИЗВОДИ**

- 1. Няма статистически значима разлика между възрастта на пациентките с нормален хистологичен резултат и тези с патологичен ( $p=0,188$ ), което е в подкрепа на факта, че жените между 21 и 65 години подлежат на вторична профилактика за РМШ, независимо от възрастта си.*
- 2. Установихме че, в **53,70% - 65,45%** от случаите с цервикален епител без преканцероза от хистологичното изследване имаме данни за HPV инфекция. Това е в подкрепа на факта, че малигнената трансформация отнема време, което трябва да се използва за насочено търсене сред здравите на тези, които потенциално имат риск (вторична профилактика, скрининг).*
- 3. **Цитологичният метод има висока специфичност (83,93%) и висока негативна предиктивна стойност (77,05%),** което го прави подходящ за първичен цервикален скрининг като **самостоятелен метод**. Основен недостатък на цитологичния метод за оценка на цервикалния епител са фалшиво отрицателните случаи: 22,95% от негативните и 32,6% от всички цитонамазки, които водят до ограничена чувствителност на PAP-теста (67,44%), а това от своя страна изисква регулярно повтаряне на теста.*
- 4. Визуалната инспекция на МШ с оцетна киселина (**VIA**) има висока специфичност (**83,61%**), което заедно с високата ѝ негативна предиктивна стойност (**80,95%**) я прави подходящ метод за първичен цервикален скрининг като **самостоятелен метод**.*
- 5. **VIA** е добра алтернатива на цитонамазката, но като субективен метод изисква внимателно мониториране и точно спазване на препоръките за категоризиране на находките.*
- 6. **TruScreen**<sup>®</sup> има висока специфичност (80,77%) и висока негативна предиктивна стойност (76,36%), т.е. е добра алтернатива на цитонамазката като метод за първичен цервикален скрининг.*
- 7. Визуалната инспекция на МШ с оцетна киселина (**VIA**) и спектрофотометричния анализ на МШ (**TruScreen**<sup>®</sup>), като алтернативи на класическата цитонамазка, имат сравними с нейните стойности на специфичност (83,93%), негативна предиктивна стойност (77,05%) и*

ефикасност (0,7677), съответно: 83,61% и 80,77%, 80,95% и 76,36%, и 0,7684 и 0,7500.

8. Най-висока специфичност от всички проучени методи имат **цитонамазката (PAP-тест) – 83,93%, VIA – 83,61% и TruScreen® - 80,77%**, което прави и трите теста подходящи за вторична профилактика на РМШ като **самостоятелен метод**.
9. Успоредното изследване на МШ с **VIA и цитонамазка** има най-висока негативна предиктивна стойност (**90,2%**), което прави това **комбинирано изследване** изключително удачно за вторична профилактика на РМШ.
10. Комбинирането на **TruScreen® с цитонамазка** води до статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повишаване на чувствителността (82,5%), но и до статистически значимо ( $p < 0,05$ ) понижаване на специфичността (65,38%), което прави неоправдано използването на тази комбинация от методи за вторична профилактика на РМШ.
11. Данните от ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа, както и ефикасността на проучените методи показват най-високи стойности за **цитонамазка, VIA, TruScreen® и TruScreen®+PAP**
12. Резултатите от нашето проспективно проучване показват, че за първичен цервикален скрининг е оптимално да се използват:
  - **PAP, VIA или TruScreen® като самостоятелен метод, или**
  - **VIA+PAP като комбинирана от методи**

## ПРИНОСИ

### 1. Научно-теоретични с оригинален характер

- За първи път в България е анализиран спектрофотометричния анализ на МШ (TruScreen<sup>®</sup>) в проспективно проучване и са оценени неговите възможности, предимства, недостатъци и ограничения в приложението му за вторична профилактика на РМШ.
- За първи път у нас е извършено проучване на ефикасността на техниките за визуална инспекция на МШ с оцетна киселина (VIA) и Луголов разтвор (VILI) и е оценена възможността за използването им за изследване на цервикалния епител и вторична профилактика на РМШ.

### 2. С потвърдителен характер

- Анализирани са статистическите показатели (чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност, съотношения на позитивна и негативна вероятност, площ под кривата при ROC анализа (AUC) и ефикасност) на класическата цитонамазка, техниките за визуална инспекция на МШ и спектрофотометрична оценка на МШ с TruScreen<sup>®</sup>.
- Оценени са възможностите за използване на цитонамазката, VIA, VILI и TruScreen<sup>®</sup> за вторична профилактика на РМШ, самостоятелно или в комбинация.

### 3. С научно-приложен характер

- На база получените резултати са предложени алгоритми за оценка състоянието на цервикалния епител в специализирани центрове (болници, онкопрофилактични кабинети) и амбулатории в зависимост от наличните условия и достъп до цитологични лаборатории.

## ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Д. Атанасова. СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЦЕРВИКАЛНИЯ СКРИНИНГ. Акуш. и гин. 2011; suppl.2:3-6
2. Д. Атанасова, В. Златков, С. Борисов, Г. Велева. ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА TRUSCREEN, ЦИТОНАМАЗКА И КОЛПОСКОПИЯ. Акуш. и гин. 2013;52(3):7-18
3. Д. Атанасова, В. Златков, Ст. Борисов, Г. Велева. TRUSCREEN<sup>®</sup> - НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ. Акуш. и гин. 2013; 52, suppl.1:53-58
4. Д. Атанасова, В. Златков. ЗНАЧИМОСТ НА НЯКОИ КОЛПОСКОПСКИ ПРИЗНАЦИ КАТО МАРКЕРИ ЗА ТЕЖЕСТТА НА ХИСТОЛОГИЧНИЯ АТИПИЗЪМ. Акуш. и гин. 2014;53(7):24-26
5. Д. Атанасова, В. Златков. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА РАЗЛИЧНИ МЕТОДИ ЗА ЦЕРВИКАЛЕН СКРИНИНГ. Акуш. и гин. 2015;54(6):3-9
6. Д. Атанасова, В. Златков ИМАТ ЛИ МЯСТО VIA И VIЛI В НАШАТА ПРАКТИКА. Акуш. и гин. 2016;55, suppl.1

## **УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

1. XII Национален конгрес по акушерство и гинекология – Пловдив, 07-10.10.2010г.:  
ВЪЗМОЖНОСТИ НА TruScreen® ЗА СКРИНИНГ НА ПРЕДРАКА И РАКА НА МАТОЧНАТА ШИЙКА
2. XV Национална гинекологична конференция – Боровец, 10-12.03.2011 г.:  
СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЦЕРВИКАЛНИЯ СКРИНИНГ
3. XVI Национална гинекологична конференция, Боровец, “Нови аспекти и методи в гинекологията”, 22-24.03.2012 г.  
TRUSCREEN®- НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ
4. Научна конференция на тема: „Злокачествени заболявания на женските полови органи”, 22-24 юни 2012, София Принцес Хотел  
ИМАТ ЛИ МЯСТО VIA И VILI В НАШАТА ПРАКТИКА?
5. XVII Национална гинекологична конференция, Боровец Боровец, 14-16.03.2013  
ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА TruScreen, ЦИТОНАМАЗКА И КОЛПОСКОПИЯ
6. VI конгрес на Европейската федерация по колпоскопия и цервикална патология (EFC), Прага, 5-7.09.2013г.  
DIAGNOSTIC VALUE OF TRUSCREEN, CYTOLOGY AND COLPOSCOPY
7. XVII национална конференция по онкогинекология, кк Златни пясъци, 26-29.09.2013 г.  
ГЕНИТАЛНИ ТУМОРИ И БРЕМЕННОСТ: УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ
8. XIII национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, 13 – 16.03.2014  
ЗНАЧИМОСТ НА НЯКОИ КОЛПОСКОПСКИ ПРИЗНАЦИ КАТО МАРКЕРИ ЗА ТЕЖЕСТТА НА ХИСТОЛОГИЧНИЯ АТИПИЗЪМ