

ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗ

& Παθολογία του Κατώτερου

Γεννητικού Συστήματος της Γυναίκας

Εμμανουήλ Διακομανώλης



Νέες τεχνολογίες στην κολποσκόπηση

Κωνσταντίνος Μπάλας • Εμμανουήλ Διακομανώλης

- Εισαγωγή
- Βασικές αρχές της οπτικής βιοψίας

11.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σύγχρονα προγράμματα πρόληψης και αντιμετώπισης του καρκίνου έχουν να επιδείξουν σημαντικές επιτυχίες σε ό,τι αφορά τη μείωση της θνητότητας λόγω της νόσου. Ωστόσο, μια σειρά παραγόντων, όπως διατροφικοί, περιβαλλοντικοί κ.λπ. αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης διάφορων τύπων καρκίνου και εξουδετερώνουν τις επιτυχίες των προγραμμάτων πρόληψης. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα τελευταία χρόνια στις ΗΠΑ η θνησιμότητα λόγω καρκίνου έχει ξεπεράσει αυτή των καρδιακών επεισοδίων, ενώ η γενική τάση παραμένει αυξητική.

Στην περίπτωση του τραχήλου της μήτρας, θεωρείται ότι η υπάρχουσα διαγνωστική αλυσίδα, η οποία περιλαμβάνει κυτταρολογία - κολποσκόπηση - βιοψία/ιστολογία, έχει φτάσει στο μέγιστο όριο της ακρίβειας και της αποδοτικότητάς της και έτσι, αν παραμείνει ως έχει, δεν αναμένεται ουσιαστική βελτίωσή της. Δυστυχώς, όμως, το ως άνω μέγιστο όριο δεν είναι καθόλου ικανοποιητικό. Η ευαισθησία της κυτταρολογίας είναι χαμηλή (59%),¹⁻³ όπως είναι και αυτή της κολποσκόπησης (56%).⁴⁻⁹ Ακόμη, λόγω της υποκειμενικής της φύσης, η κολποσκόπηση χαρακτηρίζεται από μεγάλη ασυμφωνία στη διάγνωση, τόσο μεταξύ διαφορετικών κολποσκοπών ιατρών όσο και μεταξύ γνωματεύσεων του ίδιου ιατρού.¹⁰ Είναι χαρακτηριστικό επίσης ότι ένα μεγάλο ποσοστό των αποτυχιών του προγράμματος πρόληψης οφείλεται στην κολποσκόπηση.¹¹ Πρόκειται για ένα ποσοστό γυναικών με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, το οποίο διαφεύγει του εντοπισμού κατά την κολποσκόπηση και το οποίο μπορεί στη συνέχεια να νοσήσει από μεταστατική νόσο, μειώ-

νοντας έτσι τις πιθανότητες αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα χαμηλά αυτά ποσοστά επιτυχίας παρατηρούνται στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου τα προγράμματα πρόληψης είναι σε πλήρη εφαρμογή. Από την άλλη, το οικονομικό κόστος της πλήρους εφαρμογής των υπάρχοντων προγραμμάτων πρόληψης είναι υψηλό, ακόμη και για τον ανεπτυγμένο κόσμο. Στις αναπτυσσόμενες χώρες η κατάσταση είναι απογοητευτική, επειδή εκεί δεν υπάρχουν ούτε οι υποδομές ούτε το εξειδικευμένο προσωπικό και, γενικά, δεν υπάρχει η οικονομική δυνατότητα για την εγκατάσταση, συντήρηση και λειτουργία προγραμμάτων πρόληψης. Για το λόγο αυτό, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί εκεί την πρώτη αιτία θανάτου, συγκριτικά με όλους τους άλλους γυναικολογικούς καρκίνους.

Τα μειονεκτήματα των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου που αφορούν τη χαμηλή ευαισθησία της κολποσκόπησης και της κυτταρολογίας έχουν ευρέως αναγνωρισθεί τα τελευταία χρόνια. Η ερευνητική κοινότητα, ανταποκρινόμενη στην ανάγκη για πιο αποτελεσματικές προσεγγίσεις, εστιάζει στην ανάπτυξη νέων, εναλλακτικών τεχνολογιών. Οι τεχνολογίες αυτές θα πρέπει να παρέχουν αντικειμενική ποσοτική διαγνωστική πληροφορία και θα πρέπει να είναι ικανές να αυξήσουν την ακρίβεια της *in vivo* κλινικής διαγνωστικής σε τέτοιο επίπεδο, ώστε να μη χρειάζεται βιοψία/ιστολογία. Ως απάντηση στις ανάγκες αυτές, έχει αναπτυχθεί μια νέα ερευνητική περιοχή, γνωστή ως **βιοφωτονική** (biophotonics), με βασικό στόχο την ανάπτυξη μεθόδων **οπτικής βιοψίας** (optical biopsy).

1 1.2 ΟΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ

Η βασική ιδέα της οπτικής βιοψίας είναι η αξιοποίηση των φαινομένων αλληλεπίδρασης του φωτός με τον ιστό (ανάκλαση, απορρόφηση, σκέδαση, φθορισμός, κλπ), για την ανίχνευση μικροδομικών αλλοιώσεων οι οποίες δημιουργούνται κατά την ανάπτυξη και εξέλιξη της νόσου. Τα φωτόνια της προσπίπτουσας ακτινοβολίας ακολουθούν πολύπλοκες διαδρομές όταν εισέρχονται στον ιστό και μπορούν, για παράδειγμα, να απορροφηθούν ή να σκεδαστούν από τα αλλοιωμένα συστατικά. Όταν το φως εξέλθει από τον ιστό, κάποιες συχνότητες θα απουσιάζουν (λόγω π.χ. απορρόφησης) από το φάσμα του. Έτσι, θεωρητικά τουλάχιστον, οι εν λόγω μικροδομικές αλλοιώσεις μπορούν να αποκτήσουν "φασματικές υπογραφές" και, μέσω της καταγραφής και της αναγνώρισής τους *in vivo*, μπορεί να αυξηθεί δραστικά τόσο η ευαισθησία και η ειδικότητα όσο και η αντικειμενικότητα της κλινικής διάγνωσης. Αν αυτό επιτευχθεί, τότε κατά την κλινική εξέταση θα λαμβάνεται, αναίμακτα, διαγνωστική πληροφορία της ίδιας ή και καλύτερης ποιότητας από αυτήν που λαμβάνεται με την κλασική επεμβατική βιοψία. Σε αυτή την περίπτωση, η κλασική βιοψία/ιστολογία θα πάψει να είναι απαραίτητη και έτσι η κλινική διάγνωση, και ίσως και η θεραπεία, να μπορεί σε αρκετές περιπτώσεις να γίνει κατά την ίδια συνεδρία (το μοντέλο άμεσης θεραπείας - "see and treat").

Στη συνέχεια της ενότητας, παρατίθενται τρεις διαφορετικές προσεγγίσεις και οι αντίστοιχες τεχνολογίες που έχουν αναπτυχθεί σε σχέση με την οπτική βιοψία:

1. Οπτική βιοψία βασισμένη στη φασματοσκοπία και οι συσκευές LUMA (SpectraScience, CA, USA) και Light-Touch (Guided Therapeutics, GA USA),

2. Οπτική βιοψία βασισμένη στο συνδυασμό οπτικών και ηλεκτρικών μετρήσεων και η συσκευή TrueScreen (Polartechnics, Sydney, Australia), και
3. Οπτική βιοψία βασισμένη στη μοριακή απεικόνιση και η συσκευή DySIS.

11.2.1 Οπτική βιοψία βασισμένη στη φασματοσκοπία - οι συσκευές LUMA και Light-Touch

Η ανάπτυξη της νεοπλασίας συνοδεύεται από μια σειρά αλλαγών στη δομή, τη χημική σύσταση και τη λειτουργικότητα του ιστού. Σε κλινικό επίπεδο, εκτιμώνται διάφορα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά (αλλαγές στο χρώμα, ύπαρξη νεόπλαστων αγγείων κλπ), τα οποία είναι γενικά αποτέλεσμα των προαναφερθέντων μικροσκοπικών αλλαγών. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις, τα μακροσκοπικά αυτά χαρακτηριστικά γίνονται αντιληπτά όταν η αλλοίωση έχει εξελιχθεί σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή βλάβη.

Πρώιμη διάγνωση θα μπορούσε να επιτευχθεί αν γινόταν δυνατή η ανίχνευση βιοχημικών αλλαγών, οι οποίες συνοδεύουν την εξέλιξη της νεοπλασίας από τα αρχικά στάδια ανάπτυξής της. Είναι γνωστό, για παράδειγμα, ότι με την εξέλιξη της νεοπλασίας αυξάνεται η περιεκτικότητα σε DNA, μεταβάλλεται η συγκέντρωση της χρωματίνης,¹² της τρυπτοφάνης (tryptophan), της τυροσίνης (tyrosine),¹³ της ελαστίνης,¹⁴ του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινοδινουκλεοτίδιου (nicotinamide adenine dinucleotide - NADH),¹³ του φλαβινοαδενινικού δινουκλεοτίδιου (Dinucleotide adenine Flavin - FAD), καθώς και των πορφυρινών (porphyrins).¹⁵

Η εργαστηριακή (*in vitro*) φασματοσκοπική ανάλυση των ουσιών αυτών έδειξε ότι έχουν χαρακτηριστικά φάσματα απορρόφησης και φθορισμού, και το ερώτημα πλέον ήταν το κατά πόσο αυτές θα μπορούσαν, μέσω της οπτικής φασματοσκοπίας να ανιχνευτούν *in vivo*. Απεδείχθη ότι αυτό ήταν ένα ιδιαίτερα δύσκολο πρόβλημα, λόγω της μεγάλης πολυπλοκότητας του ιστού. Πιο συγκεκριμένα, στο ζωντανό ιστό τα φάσματα των ουσιών αυτών "παρामορφώνονται" από τις επιπλέον απορροφήσεις φωτονίων, από συστατικά δηλαδή του ιστού που δεν επηρεάζονται από τη νεοπλασία. Έτσι, η μορφή των φασμάτων παύει να είναι αναγνωρίσιμη και η προς ανίχνευση ουσία είναι δύσκολα ταυτοποιήσιμη.

Για την υπέρβαση του προβλήματος αυτού, **αρκετές ερευνητικές ομάδες επιδιώκουν την αύξηση της διαγνωστικής πληροφορίας μέσω του συνδυασμού διαφορετικών φασματοσκοπικών μεθόδων, όπως της φασματοσκοπίας ανάκλασης και φθορισμού.** Η φασματοσκοπία ανάκλασης συνίσταται στην παροχή του ιστού φωτός που καλύπτει μία ευρεία περιοχή του φάσματος, και στην ανίχνευση του επανεκπεμπόμενου φωτός, το οποίο αποτελείται από τα μήκη κύματος που δεν απορροφήθηκαν. Η φασματοσκοπία φθορισμού χρησιμοποιεί φως μιας στενής φασματικής περιοχής στην περιοχή του μπλε-υπεριώδους μέρους του φάσματος, για την οπτική διέγερση του ιστού. Το επανεκπεμπόμενο φως περιέχει μεγαλύτερα μήκη κύματος από αυτά της πηγής διέγερσης και παρέχει πληροφορίες για διαφορετικά συστατικά του ιστού από αυτά που ανιχνεύει η φασματοσκοπία ανάκλασης. Για τον λόγο αυτό, θεωρείται ότι οι φασματοσκοπίες ανάκλασης και φθορισμού παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη συσκευών οι οποίες ενσωματώνουν και τις δύο φασματοσκοπίες, επιτρέποντας τη διενέργεια φασματοσκοπίας ανάκλασης και φθορισμού σε πολλαπλά σημεία του ιστού, με αρκετά αυτοματοποιημένο τρόπο. Τα φάσματα επεξεργάζονται με ειδικό λογισμικό και κατηγοριοποιούνται σε αυτά που αντιστοιχούν σε παθολογικές και μη καταστάσεις.

Μετά από πολυετείς ερευνητικές προσπάθειες, έχουν αναπτυχθεί βασικά δύο



Εικόνα 1α ■ Η συσκευή LUMA.

απεικονιστικά συστήματα (και τα δύο στις ΗΠΑ), τα οποία ενσωματώνουν τις φασματοσκοπίες ανάκλασης και φθορισμού. Σχετικά πρόσφατα ολοκληρώθηκαν και οι κλινικές τους δοκιμές.

Το σύστημα LUMA (Εικόνα 1α) έχει σχεδιαστεί να λειτουργεί ως επικουρική συσκευή του κλασικού κολποσκοπίου και της κολποσκόπησης. Από πρακτική άποψη, προηγείται η κλασική κολποσκοπική εξέταση, και τα σημεία τα οποία εντοπίζονται από τον κολποσκόπο ως πιθανώς παθολογικά σαρώνονται από το LUMA για περαιτέρω φασματική ανάλυση. Η κλινική δοκιμή έδειξε ότι ο συνδυασμός κολποσκόπησης και LUMA μπορεί να βελτιώσει ελαφρά την ευαισθησία. Ανιχνεύθηκαν 22% περισσότερες νεοπλασίες υψηλού βαθμού από αυτές που ανίχνευσε η κλασική κολποσκόπηση.¹⁶ Δυστυχώς, όμως, η αύξηση αυτή συνοδεύτηκε με μία σημαντική μείωση της ειδικότητας, είναι δε γνωστό ότι η μειωμένη ειδικότητα (αύξηση των ψευδώς θετικών) στην κολποσκόπηση οδηγεί στη λήψη πολλαπλών μη απαραίτητων διαγνωστικών ή θεραπευτικών βιοψιών.

Παρόμοια με αυτήν της συσκευής LUMA είναι η αρχή λειτουργίας της συσκευής Light-Touch (Εικόνα 1β), η οποία επίσης αναπτύχθηκε στις ΗΠΑ. Τα προσφάτως δημοσιευμένα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών της συσκευής αυτής¹⁷ αναφέρουν μια σημαντική αύξηση της ευαισθησίας στο επίπεδο του 95%, η οποία όμως συνδυάζεται με απογοητευτική ειδικότητα της τάξης του 55%. Η χαμηλή ειδικότητα της συσκευής (πολύ χαμηλότερη της συμβατικής κολποσκόπησης) έχει ως αποτέλεσμα, όπως και στην περίπτωση του LUMA, τη σημαντική αύξηση του αριθμού των μη απαραίτητων βιοψιών.

11.2.2 Οπτική βιοψία βασισμένη στο συνδυασμό οπτικών και ηλεκτρικών μετρήσεων - η συσκευή TrueScreen

Με στόχο την αύξηση της διαγνωστικής πληροφορίας που παρέχεται από τις οπτικές μεθόδους, ερευνητές της Polartechincs (Σύδνεϊ, Αυστραλία) συνδύασαν τη μέτρηση της ανάκλασης του ιστού με τη μέτρηση της ηλεκτρικής του εμπέδησης (σύνθετης αντίστασης). Έτσι ανέπτυξαν τη συσκευή TrueScreen (Εικόνα 2), η οποία αποτελείται από έναν στυλεό (probe) με την μορφή γραφίδας και μια μονάδα επεξεργασίας των οπτικών και ηλεκτρικών μετρήσεων. Ο χρήστης της συσκευής φέρει σε άμεση επαφή τη "γραφίδα" με συγκεκριμένα σημεία του ιστού και η συσκευή καταγράφει τα οπτικά και ηλεκτρικά του χαρακτηριστικά. Αυτά αναλύονται στη συνέχεια με κατάλληλους ενσωματωμένους αλγόριθμους. Σε πρόσφατη κλινική αξιολόγηση της συσκευής στην Αγγλία και την Αυστραλία σε πληθυσμό προληπτικού ελέγχου (screen-



Εικόνα 1β ■ Η συσκευή Light-Touch.



Εικόνα 2 ■ Η συσκευή TrueScreen.

ning), το TrueScreen ανίχνευσε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις με ευαισθησία 70% και ειδικότητα 81%.¹⁸

Παρά την αύξηση της ευαισθησίας, η ειδικότητα παραμένει μικρότερη αυτής της κλασικής κυτταρολογίας, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αναίτια παραπομπή σε κολποσκόπηση έναν μεγάλο αριθμό γυναικών. Η προτιθέμενη χρήση της συσκευής TrueScreen δεν είναι η κολποσκόπηση, αλλά ο προληπτικός έλεγχος (screening). Η συσκευή αυτή μπορεί να βρει πρόσφορο έδαφος εφαρμογής στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η μειωμένη ειδικότητα μπορεί να είναι αποδεκτή, με γνώμονα το γεγονός ότι εκεί δεν λειτουργούν οργανωμένα προγράμματα πρόληψης.

11.2.3 Οπτική βιοψία βασισμένη στη μοριακή απεικόνιση - η συσκευή DySIS

11.2.3.1 Εισαγωγή

Η μοριακή απεικόνιση (molecular imaging) είναι μια νέα, ταχέως αναπτυσσόμενη διαγνωστική μέθοδος, στο επίκεντρο της οποίας βρίσκεται τεχνολογία με εκπληκτικές δυνατότητες, όπως για παράδειγμα η απεικόνιση κυτταρικών διαδικασιών σε μοριακό ή γενετικό επίπεδο λειτουργίας. Η μοριακή απεικόνιση είναι ένα ευρύ διεπιστημονικό πεδίο και η εξέλιξή της βασίζεται στο συνδυασμό των επιτευγμάτων της μοριακής βιολογίας, της βιοφυσικής, της οπτοηλεκτρονικής και άλλων.

Η Δυναμική Φασματική Απεικόνιση είναι μια νέα μέθοδος μοριακής απεικόνισης για την *in vivo* ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων επιθηλιακών ιστών. Η συσκευή DySIS (Dynamic Spectral Imaging System - Εικόνα 3α) ενσωματώνει την ιδέα της Δυναμικής Φασματικής Απεικόνισης και εξειδικεύεται στη μη επεμβατική, αντικειμενική διάγνωση, χαρτογράφηση και διαβάθμιση της νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας. Η καινοτομία αυτή απεικονιστικής τεχνολογίας έχει αναπτυχθεί στη Forth Photonics από τον Έλληνα Καθηγητή Κωνσταντίνο Μπάλα¹⁹⁻²¹ και έχει κατοχυρωθεί με διεθνή διπλώματα ευρεσιτεχνίας. Η συσκευή DySIS έχει σχεδιαστεί κατά τρόπο ώστε να λειτουργεί ως ένα υψηλής ευκρίνειας ψηφιακό κολποσκόπιο, με την επιπλέον δυνατότητα να μετρά, *in vivo*, χαρακτηριστικά διαγνωστικής σημασίας, όπως η επαγόμενη από οξικό οξύ λεύκανση. Ειδικότερα, η συσκευή εκτελεί με αυτοματοποιημένο τρόπο τη μέτρηση των δυναμικών (χρονικών) αλλαγών στα χρωματικά χαρακτηριστικά του ιστού, αλλαγές οι οποίες προκαλούνται από την τοπική εφαρμογή αραιού διαλύματος οξικού οξέος 3%-5%.



Εικόνα 3α ■ Η συσκευή DySIS.

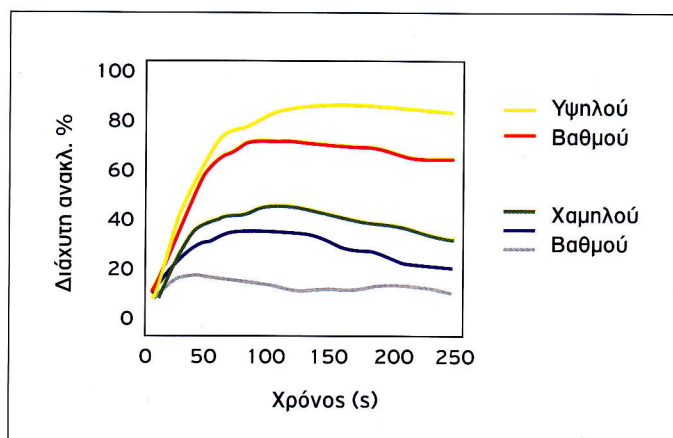
Πολυετής έρευνα έδειξε ότι τα δυναμικά οπτικά χαρακτηριστικά της λεύκανσης σχετίζονται άμεσα με την πυκνότητα κατάληψης του επιθηλίου από νεοπλασματικά κύτταρα, καθώς και από τις διαταραχές στο μεταβολισμό των κυττάρων αυτών.²³

Οι ταχύτητες ανάπτυξης και απόσβεσης του φαινομένου της λεύκανσης (κλίσεις των δυναμικών καμπυλών) εξαρτώνται από το εξωκυττάριο pH και από τη λειτουργικότητα των μηχανισμών ρύθμισης του ενδοκυττάρου pH, τα οποία δεν μπορούν να εκτιμηθούν ιστολογικά. Είναι λοιπόν φανερό ότι η μέτρηση και η μοντελοποίηση των δυναμικών οπτικών χαρακτηριστικών της λεύκανσης μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργικότητα του επιθηλίου σε πάνω από δύο εκατομμύρια σημεία σε μία μόνο εξέταση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ιστολογία δεν μπορεί να δώσει πληροφορίες για τις λειτουργικές διαταραχές, αλλά ούτε και για τις μορφολογικές, σε ένα τόσο μεγάλο αριθμό αντικειμενικά επιλεγμένων σημείων.

Η μέτρηση των δυναμικών χαρακτηριστικών της λεύκανσης μέσω της συσκευής DySIS και η βιοφυσική ερμηνεία του φαινομένου εισάγουν τη μοριακή απεικόνιση στην κλινική πρακτική της κολποσκόπησης.

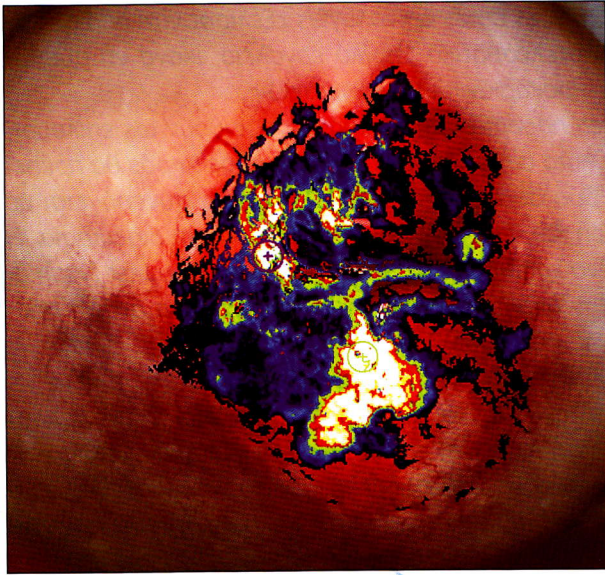
11.2.3.2 Δυναμική Φασματική Απεικόνιση

Ο ενσωματωμένος στη συσκευή μηχανισμός ψεκασμού του διαλύματος ενεργοποιεί αυτόματα τη διαδικασία λήψης μιας πλειάδας εικόνων υψηλής ανάλυσης σε χρονική διαδοχή, ενώ η συνολική απεικονιστική διαδικασία διαρκεί λιγότερο από 4 λεπτά. Οι μεταβολές της ανακλαστικότητας σε κάθε σημείο του ιστού, οι οποίες προκαλούνται από το οξικό οξύ (λεύκανση), αποτυπώνονται ως μεταβολές της φωτεινότητας των εικονοστοιχείων (pixels) των εικόνων, οι οποίες λαμβάνονται διαδοχικά. Επειδή όμως κατά τη διαδικασία απεικόνισης λαμβάνουν χώρα μικρο-μετατοπίσεις και μικρο-παραμορφώσεις του ιστού, οι εικόνες ευθυγραμμίζονται μεταξύ τους αυτόματα με τη χρήση "έξυπνων" αλγόριθμων επεξεργασίας εικόνας. Έτσι εξασφαλίζεται ότι η μεταβολή της ανακλαστικότητας σε ένα δεδομένο σημείο του ιστού καταγράφεται στην ίδια θέση σε όλες τις εικόνες, στη διαδοχική τους σειρά. Η ευθυγράμμιση των εικόνων επιτρέπει τον υπολογισμό των καμπύλων διάχυτης ανάκλασης ως συνάρτηση του χρόνου σε κάθε εικονοστοιχείο. Οι καμπύλες εκφράζουν ποσοτικά τις χρονικές μεταβολές της λεύκανσης σε κάθε σημείο του ιστού (Σχήμα 1). Από κάθε καμπύλη, και για περίπου δυο εκατομμύρια καμπύλες, υπολογίζονται ποσοτικές παράμετροι, οι οποίες εκφράζουν την ένταση και τη διάρκεια της λεύκανσης. Οι διάφορες περιοχές τιμών των παραμέτρων αυτών αναπαρίστανται με τη χρήση ψευδο-χρωμάτων. Οι χαμηλές τιμές παραμέτρων αναπαρίστανται με μπλε-πράσινο, ενώ οι υψηλές τιμές με κόκκινο-κίτρινο-άσπρο (ψευδο-) χρώμα. Έτσι δημιουργείται ένας ψευδοχρωματικός χάρτης, ο οποίος μπορεί να



αναπαρίστανται με μπλε-πράσινο, ενώ οι υψηλές τιμές με κόκκινο-κίτρινο-άσπρο (ψευδο-) χρώμα. Έτσι δημιουργείται ένας ψευδοχρωματικός χάρτης, ο οποίος μπορεί να

Σχήμα 1 ■ Οι καμπύλες ανάκλασης συναρτήσεσι του χρόνου για υψηλού και χαμηλού βαθμού νεοπλασίες, όπου παρατηρείται πολύ καλός διαχωρισμός μεταξύ τους.



Εικόνα 3β ■ Η εικόνα τραχήλου με υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή βλάβη, όπως αυτή αναδεικνύεται με τα κόκκινα, κίτρινα, και λευκά "χρώματα" του ψευδοχρωματικού χάρτη.

υπερτίθεται ψηφιακά της εικόνας του ιστού, επιτρέποντας την αντικειμενική χαρτογράφηση της βλάβης και την οριοθέτησή της. Επιπλέον, τα διάφορα ψευδοχρώματα εκφράζουν διαφορετικούς βαθμούς (grades) της νεοπλασίας, ενώ ταυτόχρονα προσδιορίζεται η έκταση της βλάβης (Εικόνα 3β).

Η ύπαρξη συσχέτισης των ψευδοχρωμάτων με το βαθμό της νεοπλασίας αποτέλεσε τη βασική υπόθεση εργασίας στα πρώτα βήματα ανάπτυξης της μεθόδου.

Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε σε ένα μεγάλο αριθμό προκαταρκτικών κλινικών μελετών, όπου έγινε συσχετισμός των εν λόγω καμπύλων και των παραμέτρων με την ιστολογική ανάλυση των αντίστοιχων σημείων του ιστού. Από τις δοκιμές αυτές προσδιορίστηκαν συγκεκριμένες τιμές παραμέτρων (cut-off values), οι οποίες διαχωρίζουν με μεγάλη ακρίβεια τις χαμηλού από τις υψηλού βαθμού νεοπλασίες.

Σε μια νέα κλινική δοκιμή, η οποία έλαβε χώρα σε πανεπιστημιακές κλινικές του Λονδίνου και της Αθήνας, η συσκευή DySIS δοκιμάστηκε σε 390 γυναίκες με μη φυσιολογικό test Παπανικολάου και τέθηκε σε σύγκριση τόσο με την κλασική κολποσκόπηση όσο και με την κυτταρολογία, με αναφορά την ιστολογία. Η νέα τεχνολογία επέδειξε σαφέστατη υπεροχή έναντι των κλασικών μεθόδων, ανιχνεύοντας 63% περισσότερες υψηλού βαθμού νεοπλασίες απ' ό,τι η κλασική κολποσκόπηση. Τα αποτελέσματα της κλινικής αυτής δοκιμής έγιναν δεκτά προς δημοσίευση σε ένα από τα πιο έγκριτα περιοδικά ογκολογίας διεθνώς.²²

Πρακτικά, η σημαντική αυτή αύξηση της ευαισθησίας και η διατήρηση της ειδικότητας σε υψηλά επίπεδα μεταφράζεται άμεσα σε ουσιαστική μείωση του ποσοστού των περιστατικών με υψηλό βαθμό νεοπλασίας, τα οποία διαφεύγουν της κλασικής κολποσκόπησης και μπορούν να εξελιχθούν σε διηθητική νόσο. Από την άλλη, σε ό,τι αφορά χαμηλού βαθμού νεοπλασίες, φαίνεται να μειώνεται δραστικά ο αριθμός των μη απαραίτητων βιοψιών και χειρουργικών θεραπειών. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, όταν η συσκευή DySIS ανιχνεύει υψηλού βαθμού νεοπλασίες και κρίνεται απαραίτητη η λήψη βιοψίας, η διαδικασία αυτή καθοδηγείται από τον ψευδοχρωματικό χάρτη, βελτιώνοντας αποφασιστικά την ακρίβεια επιλογής και αφαίρεσης της παθολογικής περιοχής. Τέλος, η συσκευή DySIS μπορεί να αποτελέσει ένα αναντικατάστατο εργαλείο για την αντικειμενική παρακολούθηση και την ανίχνευση υποτροπών μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. Το σύνολο των μοναδικών αυτών δυνατοτήτων της συσκευής θέτουν τη βάση για την ουσιαστική βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας της κολποσκόπησης και συνολικά των προγραμμάτων πρόληψης μέσω της έγκαιρης διάγνωσης.



Κύρια Σημεία

- Σημαντικά τεχνολογικά επιτεύγματα επιτρέπουν πλέον την *in vivo* ανίχνευση μικροδομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων, οι οποίες συνδέονται με την εξέλιξη της νό-

σου. Λόγω του γεγονότος αυτού, οι νέες αυτές τεχνολογίες εξελίσσονται από πειραματικές συσκευές σε ιδιαίτερα αποτελεσματικά ιατρικά εργαλεία, ικανά να συμβάλουν αποφασιστικά στη διάγνωση προκαρκινικών αλλοιώσεων.

- Οι συσκευές LUMA και Light-touch προορίζονται να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικές του κλασικού κολποσκοπίου. Αυτό σημαίνει ότι ο κολποσκόπος ιατρός θα πρέπει να έχει στη διάθεσή του και τις δύο συσκευές, γεγονός το οποίο συνεπάγεται με υψηλότερο κόστος, πολυπλοκότερη και, άρα, χρονοβόρα διαγνωστική διαδικασία. Η συσκευή TrueScreen προορίζεται να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική του test Παπανικολάου, βελτιώνοντας δυνητικά την ακρίβειά του, αλλά εισάγοντας αντίστοιχα προβλήματα πολυπλοκότητας, χρόνου και κόστους.
- Η συσκευή DySIS φαίνεται να έχει καλύτερη διαγνωστική επίδοση συγκριτικά με τις άλλες τεχνολογίες που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα για τη βελτίωση της κολποσκόπησης. Επιπλέον, η συσκευή αυτή δεν είναι επικουρική του κλασικού κολποσκοπίου, αλλά μπορεί δυνητικά να το αντικαταστήσει. Τέλος, παρέχει αντικειμενική διαγνωστική πληροφόρηση, επιτρέποντας την τυποποίηση της κολποσκόπησης, την επιλογή περιστατικών για θεραπεία και την παρακολούθηση ασθενών (follow up) μετά από θεραπεία. Από τις αρχές του 2008 η συσκευή DySIS χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη σε διάφορες χώρες του κόσμου.



Βιβλιογραφία

1. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, et al. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 89: S4-S12.
2. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Metaanalysis of pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 680-689.
3. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810-819.
4. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 349-53.
5. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 424-8.
6. ALTS. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1383-92.
7. ALTS. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1393-1400.
8. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 430-4.
9. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 264-72.
10. Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, et al. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995; 58(2):206-9.
11. Raab SS, Grzybicki DM, Zarbo RJ, et al. Frequency and outcome of cervical cancer prevention failures in the United States. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 817-24.
12. Drezek R, Guillaud M, Collier T, et al. Light scattering from cervical cells throughout neoplastic progression: influence of nuclear morphology, DNA content, and chromatin texture. *J Biomed Opt* 2003; 8: 7-16.
13. Pradhan A, Pal P, Durocher G, et al. Steady state and time resolved fluorescence properties of me-

- tastatic and non-metastatic malignant cells from different species. J Photochem Photobiol B* 1995; 3: 101-112.
14. Romer TJ, Fitzmaurice M, Cothren RM, et al. Laser-induced fluorescence microscopy of normal colon and dysplasia in colonic adenomas: implications for spectroscopic diagnosis. *Am. J. Gastroenterol* 1995; 90: 81-87.
 15. Ghadially FN, Neish WJP, and Dawkins HC. Mechanisms involved in the production of red fluorescence of human and experimental tumors. *J Pathol Bacteriol* 1963; 85: 77-92.
 16. Alvarez RD, Wright Jr TC, Optical Detection Group. Increased detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia utilizing an optical detection system as an adjunct to colposcopy. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 23-28.
 17. DeSantis T, Chakhtoura MD, Twiggs L, et al. Spectroscopic imaging as a triage test for cervical disease: a prospective multicenter clinical trial. *J Lower Gen Tract Dis* 2007; 11:18-24.
 18. Singer A, Coppleson M, Canfell K, et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: A multicenter evaluation. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 804-81.
 19. Balas CJ, Dimoca A, Orfanudaki E, et al., In vivo assessment of acetic acid-cervical tissue interaction using quantitative imaging of back-scattered light: its potential use for the in vivo cervical cancer detection grading and mapping. *Proc SPIE* 1998; 3568: 31-37.
 20. Balas CJ, Themelis GC, Prokopakis EP, et al. In vivo detection and staging of epithelial dysplasias and malignancies based on the quantitative assessment of acetic acid-tissue interaction kinetics. *J Photochem Photobiol B* 1999; 53: 153-157.
 21. Balas C. A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix. *IEEE Trans on Biomed Eng* 2001; 48: 96-104.
 22. Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, et al. Dynamic spectral imaging - improving colposcopy. *Clin Cancer Res*; in-press.
 23. Balas C, Papoutsoglou G, Potirakis A. In vivo molecular imaging of cervical neoplasia using acetic acid as biomarker. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 2008; 14: 29-42.

• Τα τρία βασικά επιθήλια

• Η δημιουργία της βασικής ζώνης μετάπλασης

• Κολποσκόπηση της φυσιολογικής ζώνης μετάπλασης

• Συμπεράσματα

αρκτά (αρχική) ή αυθεντικό επιθήλιο, ενώ το μεταπλαστικό επιθήλιο προκύπτει αργότερα, από αντικατάσταση κυττάρων του κυλινδρικού επιθηλίου με κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου.

Το πλακώδες επιθήλιο είναι αρκετά συνεκτικό και περιέχει τέσσερις στρώδες επιθηλιακών κυττάρων: βασικά παραρρασικά, ενδιάμεσα και επιφανείς κύτταρα. Από τις τέσσερις αυτές στρώδες, μόνο τα κύτταρα της βασικής και της επιφανούς στρώδους ανανεώνονται ταχύτατα με ευχέρεια σε ιστολογικό παρασκευασμα (Εικόνα 1).

Το κυλινδρικό επιθήλιο αποτελείται από έναν και μοναδικό στιχο-στρώμα βασικών-επιφανικών κυττάρων (Εικόνα 2).

Το μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο δημιουργείται όταν πλακώδη κύτταρα αντικαθιστούν κύτταρα του κυλινδρικού επιθηλίου. Τα μεταπλαστικά κύτταρα που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διαφοροποιούνται τελικά σε κύτταρα του πλακώδους επιθηλίου (Σχήμα 1).

Οι καταβολές του αρχικού ή αυθεντικού πλακώδους και κυλινδρικού επιθηλίου βρίσκονται στην περίοδο της ενδομητρίου ανάπτυξης του θήλαως εμβρύου και η αρχιτεκτονική δομή των επιθηλίων αυτών παραμένει η ίδια σε όλη τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας. Αντίθετα, το μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο αναπτύσσεται αργότερα και προκύπτει από την αντικατάσταση του αρχικού κυλινδρικού επιθηλίου από πλακώδες επιθήλιο.