

HPV asszociált méhnyakrák-megelőző állapot pontosabb diagnosztizálása új típusú immunfestéssel

A new immune-staining procedure for the better diagnosis of HPV associated cervical precancerous condition

MELCZER ZSOLT DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Ismert tény, hogy a HPV-vel kapcsolatos betegségek jelentős egészségügyi terhet jelentenek a társadalom számára. A betegségek azonban megelőzhetők. A közleményben az egyik legfontosabb HPV asszociált rosszindulatú daganatos kórkép, a méhnyakrák megelőzésében elérhető legújabb immunfestési eljárás rövid ismertetésére kerül sor. Ennek széles körű elterjedése hazánkban is segíthet a betegség aggasztó morbiditási és mortalitási adatainak javulásában.

Kulcsszavak:
**méhnyakrák – megelőzés –
 méhnyakszűrés – HPV –
 immunfestés (p16/Ki-67)**

SUMMARY

It is well-known that HPV disease burden is enormous worldwide, but the disease is preventable. A short information of the newest immune-staining procedure which can prevent the cervical cancer is reported in this paper. The immune-staining procedure can help to improve morbidity and mortality data of this serious disease.

Key words:
**cervical cancer – prevention –
 cervical screening – HPV –
 immune-staining (p16/Ki-67)**

A humán papilloma vírus (HPV) által okozott jó- és rosszindulatú megbetegedések igen nagy terhet rónak a társadalomra, az egészségügyi ellátórendszerekre. Azonban jól ismert, hogy ezek a betegségek megelőzhetők. A nőgyógyászatban a legfontosabb HPV asszociált kórkép a méhnyakrák és ennek megelőző állapotai. Hazánkban mintegy 1400 új esetet regisztrálnak, és kb. 400–450 nőt veszítünk el évente. Ez az EU-s átlag megközelítőleg kétszerese. A méhnyakrák elleni küzdelemben a primer prevenció szerepe a HPV elleni védőoltásoké. A szekunder lépcsőfok a méhnyakszűrés, melynek során a hagyományos Papanicolau-cytológiai mintavétel mellett, manapság a HPV szűrést is használjuk a méhnyakrák okaként ismert ún. high-risk (magas rizikójú) HPV törzsek azonosítására. A megelőzés tercier formája a méhnyakon végzett műtét (conisatio), mellyel a méhnyakrák jól ismert, megelőző állapotait, vagy igen korai stádiumú méhnyakrákot távolíthatunk el in toto. A szekunder megelőzési szinten újdonság a cytológiai kenetek kettős (dualis) festése, amely eljárás alkalmazása során, két biomarker (p16 és Ki-67) kimutatásával könnyebben beazonosíthatóak, HPV-

fertőzött betegek esetén, a rosszindulatúan transzformálódott sejtvonalak. Ezen festési módszer részletes tárgyalása a témája a jelen közleménynek.

Az említett megelőzési lehetőségek hazai, széles körű elterjedésével és használatával tovább javíthatjuk a méhnyakrákkal kapcsolatos magyarországi morbiditási és mortalitási adatokat, hiszen közös cél, hogy az EU-s átlagot minél jobban megközelítve, egészség-gazdaságtani kérdéseket is figyelembe véve, egyre kevesebb nőt veszítsünk el ezen rosszindulatú betegség miatt.

A méhnyakszűréssel kapcsolatos ismereteink

Ismert tény, hogy a human papillomavírus (HPV) fertőzés az egyik leggyakoribb nemi úton terjedő megbetegedés, minden második nő és minden ötödik férfi megfertőződik élete során. A HPV-fertőzés eredményeképpen, az immunstátusz függvényében nőkben és férfiakban előfordul malignus és rekuráló megbetegedések alakulhatnak ki, többek között

Levelező szerző: Melczer Zsolt dr.
 e-mail: melczer.zsolt@med.semmelweis-univ.hu

rosszindulatú végbéltáji, nemi szervi és fej-nyak daganatok, illetve jóindulatú, de komoly lelki teherrel járó nemi szervi szemölcsök (condyloma acuminatum) is. A HPV eddig több mint 150 típusát azonosították. Az onkogénnek és nem onkogénnek osztályozott típusok gyakran együttesen fordulnak elő. A HPV fertőzés után szisztémás immunválasz alacsony, a reinfekció gyakori. A HPV éveken át tünetmentesen lappang, átadása akkor is megtörténik, ha tünetek nem figyelmeztetnek a fertőzés meglétére.

A méhnyakrák megelőzésének primer formája egyértelműen a védőoltások használata. A második lépcső a rákmegelőző állapotok kiszűrése. A szűrések formája nemzetközileg is változatos. Ismeretesebbek nemzeti szűrőprogramok, de a legtöbb országban szakmai ajánlások és megfontolások alapján végzik a nők szűrését. Ezek a HPV szűrésre és a hagyományos citológiai szűrésre alapoznak. A szűrés történhet Pap-citológiával, HPV kimutatással és e két kombinációjával – a legelterjedtebb ma is az önmagában alkalmazott Pap-módszer, holott a szenzitivitása gyengébb a másik két módszerénél. Következésképp gyakrabban kell megismételni a megfelelő biztonság eléréséhez. A HPV teszt szenzitivitása lényegesen magasabb a citológiáénál (96% vs. 53%) CIN-II (középsúlyos precancerosis) és súlyosabb méhnyak-elváltozások esetében, specifikitása valamivel alacsonyabb (92% vs. 97%). Mivel a HPV DNS-teszt érzékenysége magas, az NPV közel 100%, negatív HPV-teszt birtokában hosszabb idő telhet el két méhnyakszűrés ideje között (1). A HPV-kimutatás jobb szenzitivitása lehetővé teszi a szűrési intervallum kiterjesztését, viszont megduplázza a pozitív szűrési eredményűek számát (2). Európában és Észak-Amerikában a HPV tesztelés elvégzése hasonló, viszont a citológia szenzitivitása erősen különböző országok szerint. A méhnyakszűrést világviszonylatban általában 21 és 65 év közötti életkorban ajánlják, a szűrés gyakorisága és a módszerek kombinálása (kenet, HPV DNS-teszt, co-teszt stb.) azonban nem egységes.

A legújabb ismeretek és megfontolások arra utalnak, hogy a citológiai alapú méhnyakszűrés legalább részben a HPV DNS-alapú méhnyakszűréssel helyettesíthető. A hrHPV DNS-alapú méhnyakszűrés azonban azt a problémát veti fel, hogy miként kezeljük az így kiszűrt betegeket, ugyanis a hrHPV pozitív minták 46,9%-ának a rutin citológiai diagnózisa negatív volt (3).

A *CINtec® PLUS Cytology* módszer

A jövőben a méhnyakszűrésben és a triage-ban a citológia szerepe csökkenni látszik azáltal, hogy a méhnyakrák kialakulásának szempontjából magas kockázatú vírus fertőzés (hrHPV) ismeretében a citológia értékelése kevésbé lesz szubjektív (4). Tehát pl. egy negatív HPV eredmény ismeretében kicsi a valószínűsége annak, hogy a morfológiai elváltozás méhnyakrák megelőző állapotot jelez. Az olyan validált (molekuláris) biomarkerek bevezetése, mint a p16/Ki-67 kettős festésű immuncitológiai eljárás (*CINtec® PLUS Cytology*) várhatóan jelentős mértékben csökkenti az alacsony fokú citológiai elváltozás (ASC-US, LSIL) és HPV-pozitív, de ci-

tológia negatív eredmények okozta bizonytalanságot azáltal, hogy lehetővé teszi a méhnyakrákot megelőző állapotok korai felismerését.

A méhnyaki rákmegelőző állapot kialakulásának HPV-típustól független biomarkere a p16 sejtfelszíni fehérje. A p16 egy sejtciklus-szabályozó protein, amely élettani körülmények között leállítja a sejt szaporodását (vagyis tumor szuppresszor fehérje). Overexpressziójának kimutatása jelzi a HPV-fertőzés transzformálódását és a cervikális léziók várható kialakulását. Mivel azonban a p16-próba a megfestett sejtek morfológiai elemzését igényli, viszonylag szubjektív és időigényes. E korlát miatt egészítették ki a Ki-67 sejtproliferációs marker vizsgálatával. A Ki-67 sejtproliferációs marker a G0 fázis kivételével a sejtciklus minden fázisában expresszálódik (vagyis nyugalomban lévő sejtekben nem). Kifejeződése abszolút feltétele a sejtosztódásnak. A méhnyak szöveteiben kifejeződése ép viszonyok esetén a bazális és a parabazális rétegre korlátozódik. Több vizsgálat is kimutatta, hogy CIN (cervikális intraepiteliális neoplázia) esetén a Ki-67 expressziója kiterjed a mukózára is, arányosan a zavart működésű terület kiterjedésével. Az ugyanazon sejtől vett mintán párhuzamosan végzett p16 és a proliferációs mutatóként használt fehérje, a Ki-67 kimutatásával jól értékelhető a sejtciklus deregulációja. Fiziológiai körülmények között ugyanis a tumorszuppresszor-marker (p16) és a proliferációs marker (Ki-67) kifejeződése nem következhet be egyszerre ugyanabban a sejtben, kizárja egymást. Ez a kettős festésű vizsgálat jól reprodukálható és nem jelent komoly többletterhet. A biomarkerek jó eszközt jelentenek a méhnyakrák prekursorainak kimutatásához, javíthatják a specifikitást, mivel a normálistól eltérő expresszálódásuk a daganatos átalakulás sejtszintű bizonyítékaként szolgál. A p16 és a Ki-67 egyidejű kifejeződése az adott sejt ciklusának szabályozási zavarára (sejtszintű onkogén zavarra) utal. Segítségével azonosíthatjuk azokat a nőket, akiknél az eltérés magas kockázatot jelent a nagyfokú elváltozás vagy a méhnyakrák kialakulásában (5).

A *CINtec® PLUS Cytology* kettős festésű immuncitológiai teszt alkalmazásának előnyei

A *CINtec® PLUS Cytology* teszt azokat a sejteket azonosítja a cervikális sejtkenetből, melyeknél a HPV a sejt osztódási ciklusát megszakította (p16/Ki-67 pozitív), megerősítve ezzel a transzformálódó HPV-fertőzés jelenlétét, pontosan jelezve azon nők csoportját, akiknél a rákmegelőző állapot kialakulásának a veszélye nagyobb, és akiknél a legtöbb haszonnal jár az azonnali kolposzkópos vizsgálat.

A *CINtec® PLUS Cytology* tesztet Európa szerte több országban használják a betegek vezetésére, többek között Németországban, Olaszországban, Ausztriában (6), Portugáliában és Spanyolországban, ahol a klinikai irányelvbe is bekerült a használata (7, 8).

A HPV DNS-alapú szűrés és a *CINtec® PLUS Cytology* teszt használata javítja azon esetek felismerési arányát, melyeket a Pap citológiával nem lehetne kiszűrni (9, 10, 11).

A közelmúltban több tanulmány jelent meg a HPV pozitív nők p16/Ki67 kettős festésű immuncitológiával történő további vizsgálatáról, melyek eredménye egybehangzó afelől, hogy a kettős festésű immuncitológia emeli a citológia szenzitivitását. Az egyik, a nagy volumenű PALMS-vizsgálat (Primary ASC-US and LSIL Marker Study) egész Európára kiterjedő prospektív diagnosztikai szűrővizsgálat volt, melynek céljaként a p16/Ki-67 kettős festésű citológiai próba szenzitivitásának és specificitásának felmérését határozták meg. Az eredményeket egyúttal összehasonlították a Pap-(Papanicolaou) citológia eredményével a rutinszerűen végzett európai méhnyakszűrési gyakorlatban (amelyet a 18 év feletti nőknél végeznek), illetve a HPV-szűrés eredményével (amelyet a 30 évnél idősebbek körében végeznek). A PALMS vizsgálat eredményei arra mutattak rá, hogy kettős festésű citológia alkalmazásával nagy szenzitivitással és specificitással detektálhatók a súlyos fokú CIN elváltozások egyetlen teszt elvégzésével. A kettős festésű citológia a Pap-citológiához képest (függetlenül a szűrés résztvevőinek életkorától) 95,2%-os specificitás mellett 18%-kal növeli a CIN2+ elváltozások észlelésének szenzitivitását, ami szignifikáns különbség ($p < 0,001$). A kettős festésű citológia szenzitivitása elérte a HPV-teszt szenzitivitásának több mint 90%-át a 30 év feletti nőknél, a specificitása viszont szignifikánsan meghaladta a HPV-tesztét. A hamis pozitív vizsgálati leletek aránya ennek köszönhetően csaknem 50%-kal csökkent. E nagy volumenű, prospektív vizsgálatból tehát azt tudhattuk meg, hogy a p16/Ki-67 fehérjék méhnyaki laphámsejtekbeli koexpressziót elemző teszt hatékony szűrőmodszere a súlyos fokú CIN-elváltozásoknak, és különösen a fiatalok körében válhat hasznossá, ahol a Pap-citológiának eddig nem volt alternatívája vagy kiegészítő módszere (12).

A másik nagy közlemény az ATHENA tanulmányba illesztett vizsgálatról szólt ($n=7727$) (13), amelyben a Pap citológia és a kettős festésű immuncitológia érzékenységét és specificitását hasonlították össze. A tanulmány azt mutatta, hogy az immuncitológia érzékenyebben mutatta ki a nagyfokú elváltozásokat (CIN3 vagy rosszabb), mint a morfológián alapuló Pap citológia (74,9% vs. 51,9%), továbbá magasabb volt a pozitív és negatív prediktív értéke is, míg a specificitás nem változott szignifikánsan. A *CINtec® PLUS Cytology* tehát sokkal pontosabban határozza meg a nők azon csoportját, akiknél méhnyakrák megelőző állapot mutatható ki. Így kevesebb pozitív eset vész el, mint a Pap citológiával, illetve kevesebb szükségtelen diagnosztikai beavatkozásra van szükség, mint a HPV DNS-kimutatással (9, 12). A *CINtec® PLUS Cytology* az egyetlen olyan triage teszt, melyben a magas specificitás és szenzitivitás együtt van jelen, ezáltal nagyobb biztonságot és bizonyosságot adva az orvosnak a betegek kezelését és további gondozását illetően. A p16/Ki67 immuncitológia specificitása megegyezik, érzékenysége pedig magasabb, mint a Pap citológiáé, ami a 21–24 éves nők körében is sokkal hatékonyabbá teszi a nagyfokú elváltozások felismerését már az első szűrési ciklusban. A teszt eredményét nem befolyásolja a beteg kora, HPV státusza, immunállapota, HIV-fertőzöttsége és terhessége sem (12). Az eljárást a nem egyértelmű citológiai teszt megerősítésére használva egyértelmű pozitív/negatív eredményt ad, ezzel csökkentve a beteg aggodalmát (14).

sítésére használva egyértelmű pozitív/negatív eredményt ad, ezzel csökkentve a beteg aggodalmát (14).

A *CINtec® PLUS Cytology* teszt további előnye a Pap citológiával szemben, hogy objektív kritériumrendszere segítségével könnyebben azonosíthatóak a nagyfokú elváltozás kialakulásának jobban kitett nők, mint a szubjektivebb sejtmorfológiai interpretáció alapján (15).

A kettős biomarker kimutatáson alapuló technológiával ASC-US, LSIL és HPV pozitív/Pap citológia negatív esetek triage-a is hatékonyabbá válhat, a betegeket kevesebbszer kell visszahívni, kevesebb szükségtelen beavatkozásra van szükség, és mindez bármely életkorban elérhető (11, 14, 16).

Az alacsony fokú citológiai elváltozások (ASC-US és LSIL citológia) akár 50%-kal is megemelheti a költségeket, a nem szükséges visszahívások és kolposzkópos vizsgálatok miatt (16, 17). Továbbá az ASC-US és LSIL eredményű citológia negatívan befolyásolhatja a beteg életminőségét, a jövőtől való aggodalom miatt (14). Ezért mind a citológia, mind pedig a HPV-alapú szűrővizsgálatok mellé keresni kell a minél megbízhatóbb és érzékenyebb módszereket, melyekkel a szűrőteszt pozitív eredménye tovább finomítható, ezáltal a lehető legpontosabban elkülönítve a nők azon csoportját, akiknél a méhnyakrák vagy az azt megelőző állapot kialakulásának kockázata magasabb. Így a szűrőmódszer specificitása úgy emelhető, hogy a szenzitivitást nem kell feláldozni, így a nőknek sem kell gyakrabban megjelenniük vizsgálaton és nem lesznek kitéve szükségtelen invazív eljárásoknak, megterhelve ezzel az egészségügyi ellátórendszert. Ezen kritériumrendszernek a *CINtec® PLUS Cytology* megfelel.

Hazai helyzet

Magyarországon a méhnyakszűrés jelenleg is a Papanicolaou-féle citológiai vizsgálaton alapul, jóllehet a világ számos országában a HPV-szűrés, vagy a két eljárás együttes alkalmazása (co-test) jelenti a fő vonalat. A *CINtec® PLUS Cytology* -val kapcsolatos nemzetközi ajánlások nehezen összeegyeztethetők a magyar gyakorlattal. Ennek legfontosabb oka az, hogy Magyarországon nem terjedt el széles körben a folyadék alapú citológia. Sajnos a jelenlegi finanszírozási rendszer ezt nem teszi lehetővé. A folyadék alapú mintákon egyidejűleg el lehetne végezni a citológiai vizsgálatot, a HPV-tesztet, a *CINtec® PLUS Cytology* vizsgálatot, illetve egyéb biomarker vizsgálatokat is. A *CINtec® PLUS Cytology* is elsősorban folyadék alapú keneten működik megbízhatóan, illetve kiértékelése jóval egyszerűbb, mint a hagyományos kenetek esetében. Az automata által végzett reakciók költsége magas, így a legtöbb laborban manuálisan végzik azt. A manuális vizsgálatok esetében a fajlagos költség alacsonyabb ugyan, azonban a reakció kevésbé standardizálható.

Összefoglalás

A *CINtec® PLUS Cytology* reakció alkalmazási területei az alábbiak szerint foglalhatók össze. A *CINtec® PLUS*

Cytology pozitívitas azt jelenti, hogy az adott betegben a magas rizikójú HPV DNS-e már a gazdasejt DNS-ébe integrálódott, tehát perzisztáló HPV-fertőzése van. Nyilvánvaló az is, hogy ezen perzisztáló fertőzések egy jelentős része spontán, az immunrendszer segítségével is meg tud gyógyulni, azonban az esetek többségében konzervációnak van szükség. Ha figyelembe vesszük a citológiai vizsgálatok alacsony szenzitivitását (65–70%), akkor érthető, hogy azoknál a betegeknél, ahol a citológiai eredmény negatív, viszont a HPV-teszt pozitív (elsősorban HPV 16 és 18 esetén) mintegy 10%-ban kapunk pozitív *CINtec® PLUS Cytology* eredményt. Amennyiben a beteg citológiája ASC-US és a HPV-teszt pozitív vagy a citológia eredménye LSIL, akkor az elvégzett szövettani vizsgálatok az esetek 10–15%-ában magas fokú elváltozást, HSIL-t igazolnak. Ez a populáció szintén kiemelhető *CINtec® PLUS Cytology* használatával. A harmadik indikációs csoportba azok a betegek tartoznak, akik citológiai eredménye ASC-H. A *CINtec® PLUS Cytology* segítségével eldönthető, hogy HSIL-ről vagy egyéb, nem displasztikus sejtelváltozásról van szó. Bizonyos esetekben a HSIL citológiai eredmény alátámasztása érdekében is végezhető a vizsgálat.

A közlemény megírásának célja elsősorban a figyelemfelkeltés volt, hogy a társszakma képviselői is megismerjék a HPV okozta méhnyakrák diagnosztikájában fellelhető legújabb módszerek egyikét. A *CINtec plus* eljárással a nagy specificitás és magas pozitív prediktív értéknek (PPV) köszönhetően csökkenthetjük a felesleges beavatkozások, méhnyaki műtétek számát, megerősíthetjük a HPV-teszt eredményét, amivel így valójában már magát a betegséget vizsgáljuk. A módszer alkalmazásával rengeteget tehetünk nő pácienseink egészségéért, a méhnyakrák megelőzéséért.

Köszönetnyilvánítás

Szerző ezúton mond köszönetet *Perkátai Katalinnak* (Roche Magyarország Kft.) és *Dr. Pogány Péternek* (Medserv Kft.) a közlemény megírásához nyújtott pótolhatatlan segítségért.

IRODALOM

1. Ronco G., Dillner J., Elfström K. M. és mtsai.: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *International HPV screening working group. Lancet.* (2014) 383, 524-532.
2. Wentzensen N., Schiffman M., Palmer T. és mtsai.: Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *Journal of Clinical Virology.* (2016) 76, 49–55.
3. Szentirmay Z., Veleczki Zs., Kásler M.: Humán papillomavírus aszociált méhnyak-megbetegedések Magyarországon: epidemiológia és a HPV-típusok összefüggése a párhuzamosan végzett citológiai diagnózissal *Orv Hetil.* (2017) 158(31), 1213–1221.
4. Sankaranarayanan R., Nene B. M., Shastri S. S. és mtsai.: HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* (2009) 360(14), 1385-1394.
5. Melczer Zs.: Human papilloma vírus: nőgyógyászati aktualitások (szűrés, diagnosztika, megelőzés). *IME* (2016) XV(10), 46-50.
6. Kisser A., Zechmeister-Koss I.: p16/Ki-67 Dual Stain zur Triage von PAP III/IIID Befunden im Screening auf Gebärmutterhalskrebs. *LBI-HTA Projektbericht Nr.: 72; Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment,* (2013)
7. Bladé A., Saladríguez M. del P., Gimferrer M. C. és mtsai.: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. *Rev Española Patol.* (2014) 47(1), 1-43.
8. Sociedade Portuguesa de Ginecologia - Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia Cervico-vulvovaginal. *Consenso Sobre Infecção Por HPV E Neoplasia Intraepitelial Do Colo Vulva E Vagina* 2014. Coimbra; (2014).
9. Petry K. U., Schmidt D., Scherbring S. és mtsai.: Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol.* (2011) 121(3), 505-509.
10. Castle P. E., Stoler M. H., Wright T. C. és mtsai.: Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* (2011) 12(9), 880-890.
11. Uijterwaal M. H., Polman N. J., Witte B. I. és mtsai.: Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: Baseline and longitudinal data. *Int J Cancer.* (2014) 136(10), 2361-2368.
12. Ikenberg H., Bergeron Ch., Schmidt D. és mtsai. for the PALMS Study Group: Screening for Cervical Cancer Precursors With p16/Ki-67 Dual-Stained Cytology: Results of the PALMS Study. *J Natl Cancer Inst.* (2013) 105, 1550–1557.
13. Gustinucci D., Rossi P. G., Cesarini E. és mtsai.: Use of cytology, E6/E7 mRNA, and p16 INK4a–Ki-67 to define the management of human papillomavirus (HPV)-positive women in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol* (2016) 145, 35–45.
14. Gray N. M., Sharp L., Cotton S. C. és mtsai.: Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer.* (2006) 94(9), 1253-1262.
15. Waldström M., Christensen R. K., Ørnkov D.: Evaluation of p16(INK4a)/Ki-67 dual stain in comparison with an mRNA human papillomavirus test on liquid-based cytology samples with low-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol.* (2013) 121(3), 136-145.
16. Schmidt D., Bergeron C., Denton K. J. és mtsai.: p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL Papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study. *Cancer Cytopathol.* (2011) 119(3), 158-166.
17. Wentzensen N., Schwartz L., Zuna R. E. és mtsai.: Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res.* (2012) 18(15), 4154-4162.

Érkezett: 2019. 07. 22.

Közlésre elfogadva: 2019. 07. 30.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.