

A méhnyakrák szűrése és megelőzése: hagyomány és új irányzatok

BŐSZE PÉTER DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

BEVEZETÉS A nőgyógyászati rákszűrés voltaképpen a méhnyakrák szűrésére vonatkozik. Meghatározás szerint a méhnyakrák szűrésének célja a méhnyakrákos betegek halálozásának csökkentése a rákelőző állapot és a kezdeti rák felismerésével és kezelésével. A gyakorlatban azonban ennél sokkal több: a méhnyakrákok visszaszorítása, a kialakult méhnyakrák szenvedésekkel, veszélyekkel, alkalmasint maradandó károsodással, korai változókorral járó drága kezelésének elkerülése, szükség szerint a fogamzó képesség megtartása, és az életminőség óvása.

A szűrés tünetmentes népesség vizsgálata valamilyen betegség elő és/vagy korai állapotának felfedezése végett.

A méhnyakrákkal együtt jőszerével a szeméremtest- és a hüvelyrákot is szűrjük, legalábbis klinikai vizsgálattal. Szintén

erőfeszítéseket tettek a méhtrák és a petefészetrák szűrésére, de ezekkel a méhnyakrák szűréséhez hasonló eredményeket megközelítőleg sem érte el. Az emberi (humán) papillomavírus (HPV) szűrésén a méhnyakrák szűrését értjük.

A méhnyakrák szűrésre nagyon alkalmas, mert: gyakori betegség (a szűréshez megkívánt gyakoriságot meghaladja), halálózása jelentős, előállapotai jól ismertek, felfedezhetők, jól kezelhetők, és a tüneteket még nem okozó formák is eredményesebben kezelhetők, mint a tünetekkel társulók.

A szűrés összetett folyamat, három nélkülözhetetlen, egymásba folyó eleme van: a szűrendő népesség együttműködése (részvétel a szűrésen), a megfelelően végzett laboratóriumi, sejt/szöveti vizsgálatok (kellőképpen képzett, tapasztalt szakemberek, alkalmas laboratóriumi felszerelések stb.) belső és külső minőségellenőrzéssel, és a gyakorló orvosok, akik alkalmasak a mintavételre, illetve a kiszűrt elváltozások ellátására. Megjegyzendő, hogy az utolsó elem egyes országokban négyre bővíthet, mert a kenetet nem az orvosok, hanem nővérek, védőnők stb. veszik le. A szűrés csak akkor lehet sikeres, ha az

abban résztvevők, a szűrést végzők megfelelően tájékozottak, munkájuk összehangolt.

Legfőképpen a nőgyógyászok megfigyeléseinek, a szövettanások kutatásainak eredménye a méhnyakrák ún. rákelőző

A SZŰRÉSI MÓDSZEREK ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK FONTOSABB MUTATÓI

Érzékenység (szenzitivitás)

Azt fejezi ki, hogy a szűrő módszer milyen arányban ismeri fel az elváltozást, vagyis az elváltozások hány százalékában pozitív. Ha mindegyiket felismeri, érzékenysége 100%-os. Álnegatív az eredmény, ha a betegséget nem ismeri fel. Az érzékenység és az álnegativitás egyazon fogalomkör, egymással fordítva arányos: minél érzékenyebb a módszer, annál kevesebb az álnegatív eredmény.

Fajlagosság (specifitás)

Azt fejezi ki, hogy a szűrő módszer milyen arányban ismeri fel a betegségben nem szenvedőket, vagyis az „egészségesek” hány százalékában negatív. Ha a betegség nélkülieket mind felismeri, fajlagossága 100%-os. Álpozitív az eredmény, ha az „egészséges” betegnek véleményezi. A fajlagosság és az álpozitivitás ugyanazon fogalomkör, egymással fordítva arányos: minél fajlagosabb a módszer, annál kevesebb az álpozitív eredmény.

Negatív előrejelző érték (negatív predictive value, NPV)

Azt jelzi, hogy a negatív eredmény milyen valószínűséggel jelzi a betegségmentességet.

Pozitív előrejelző érték (positive predictive value, PPV)

Azt jelzi, hogy a pozitív eredmény milyen valószínűséggel jelzi a betegséget.

Költség-hatékonyság (cost effectiveness)

A költség-hatékonyság többek között az enyhe elváltozások miatt végzett kezelések számát is magába foglalja. Ezek az elváltozások ugyanis döntő többségükben átmenetiek, megszűnnek, kezelést nem igényelnek. A kiszűrt és kezelt esetek legnagyobb részét tehát feleslegesen kezeltük. Nagyon lényeges a módszer érzékenysége is; a kevésbé érzékeny szűrő eljárásokat ugyanis gyakrabban kell végezni, hogy biztonságos legyenek, ez pedig emeli a költségeket. Ha a mérsékelt érzékeny szűrő módszert valamilyen más vizsgálattal is kiegészítjük, aminek következtében a szűrést ritkábban végezhetjük, az együttes módszer költség-hatékonyság lehet.

Az életminőség elemzése (analysis of quality of life)

Az egyén életminőségét vizsgálja a szűrt betegség és a szűrési módszerek vonatkozásában. Szabvány kérdőívek alkalmazásával végezhetjük.

Hatékonyság

Bármely szűrő módszer hatékonyságát az eljárás érzékenysége – milyen mértékben képes a betegséget felismerni – és az alkalmazások közti idősávok hossza, vagyis hogy milyen gyakran kell a szűrést végezni, határozza meg. Minél jobb a módszer szenzitivitása, és minél ritkábban szükséges végezni, annál hatékonyabb.

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter

Fővárosi Szent István Kórház

Nőgyógyászati Osztály

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

Telefon: (36-1) 275-2172 Távmaszó: (36-1) 275-2172

E-posta: bosze@eagc.eu

állapotainak felismerése, pontos leírása. Ezek a vizsgálatok tisztázták a rákképződés folyamatos voltát, vagyis hogy a méhnyakrák hosszú folyamat következménye, nem egyik percről a másikra keletkezik, s hogy kialakulásának szakaszai felismerhetők. Ugyancsak a nőgyógyászok jeleskedtek – víruskutatókkal, genetikusokkal, sejt- és szövettanászokkal karöltve – a méhnyakrák víruseredetének felderítésében, nevezetesen, hogy a méhnyakrák gyakorlatilag a HPV-fertőzés következménye; úgy is fogalmazhatunk, hogy szövödménye.

A hosszú évekig tartó kórfejlődésen, a rákelőző állapotok megismerésén alapult a méhnyakrák szűrésére bevezetett Papanicolaou-féle sejtvizsgálat – a kolposzkópiával kiegészítve vagy anélkül –, amihez az elmúlt évtizedek felfedezése, a HPV-k kóroki szerepének megismerése miatt a HPV-DNS vizsgálata társult a fejlett országokban. Legújabbban pedig a molekuláris jelzők hasznosíthatósága körvonalazódik. A fentieknek megfelelően a méhnyakrák szűrésére négy lehetőség kínálkozik: a sejtkenetvizsgálat (citológia, citológiai szűrés), a kolposzkópia és más megtekintési módszer, a HPV-szűrés és a molekuláris jelzők.

A szervezett méhnyakrákszűrés legnehezebb része a teljes lakosság szűrése. A nyugati világban a szűrésre behívottak mintegy egynegyede nem megy vizsgálatra, s az összes méhnyakrák fele ebben a csoportban alakul ki. A szűrésre nem járóknak megközelítően egyharmada azonban hajlandó arra, hogy a saját maga által vett hüvelymintát sejtvizsgálatra elküldje. Az efféle sajátmintaétel a nem szűrt lakosság bevonásának feltételül az egyik ígéretes módja. Több formáját is alkalmazzák: a tampont (10-15 másodpercig kell a hüvelyben tartani), az ún. Dacron-vattapálcát (a hüvelybe feldugva ötször kell megforgatni) és a sejtkefét (amelyet szokásosan használunk a kenetvételhez). A hüvelyöblítési módszerek nem váltak be, a nők jelentős része elutasította.

A fejletlen országokban a szervezett méhnyakrákszűrés nehezen vagy egyáltalán nem megvalósítható. Ezért is kísérleteznek egyszerűbb módszerekkel, mint például az ún. szemmel ellenőrzött ecetsav- vagy jódvizsgálattal (ld. lejjebb), de a HPV-szűrés bevezetésére is törekednek.

SEJTKENETVIZSGÁLAT A méhnyak felszínéről levált sejtek mikroszkópos vizsgálata a méhnyakrák korai, illetve a rákelőző elváltozások (CIN, cervicalis intraepithelialis neoplasia) felismerésére Papanicolaou nevéhez fűződik, aki módszerét 1943-ban írta le. Az eljárást világszerte Papanicolaou- (Pap-) tesznek, citológiai vizsgálatnak – méhnyak-citológia – nevezik. A magyar orvosi irodalomban a sejtkenetvizsgálat, sejtvizsgálat elnevezés kezd elterjedni, de a citológia, citológiai vizsgálat kifejezések használata is megszokott. Időnként a Pap-teszt megnevezést is olvashatjuk.

A sejtképeket már Papanicolaou csoportosította: 1-5 fokozatot különböztetett meg (P1–P5). A P1 és P2 az ép sejtekre, míg a

A SEJTVIZSGÁLATOKNÁL ALKALMAZOTT NEMZETKÖZI RÖVIDÍTÉSEK

ASC – atypical squamous cells
 ASC-US – atypical squamous cells of undetermined significance
 ASC-H – atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion

AFR – ASCUS, favour reactive
 AFS – ASCUS, favour SIL/HSIL
 AFLS – ASCUS, favour low-grade squamous intraepithelial lesions
 AFHS – ASCUS, high-grade squamous intraepithelial lesions
 ANOS – ASCUS, not otherwise specified

SIL – squamous intraepithelial lesions
 LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesions, mild dyskaryosis
 HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesions, severe atypia

AGC – atypical glandular cells
 AGC-NOS – atypical glandular cells, not otherwise specified
 AGC “favour neoplasia” – atypical glandular cells, favour neoplasia
 AIS – endocervical adenocarcinoma in situ
 CGIN – cervical glandular intraepithelial neoplasia

BMD – borderline or mild dyskaryosis

P4 és P5 a rákra utaló sejteltérésekre vonatkozik. A P3-mal az olyan sejteltéréseket jelölik, amelyek egyértelműen nem értékelhetők; ez tehát az ún. átmeneti csoport. Hátterében egészséges hám, jóindulatú hámléltérülések (gyulladás, metaplasia stb), de rákos átalakulás is állhat. Ezt követte a CIN-nek fokozatok (CIN1-3) szerinti osztályozása, amely után a Bethesda-rendszer következett. Az utóbbiban a sejtkeneteket a magelváltozások (dyskaryosis) súlyossága alapján osztályozták, s ASCUS-, LSIL-, HSIL- stb. csoportokba sorolták. Ezeket a megjelöléseket a hazai irodalom is átvette. Az LSIL a CIN1-nek, a HSIL a CIN2/3-nak felel meg. A fejlett országokban a kóros sejtkenetek aránya 5-7%, azaz a kenetek több mint 90%-a negatív.

A sejtkenetvizsgálat eredményessége több tényezőtől függ:

- a) a mintavételtől. A sejtmintát a méhnyakról helyesen – mindig az átmeneti sávból (transzformációs zóna) és a nyakcsatornából (endocervix) – és megfelelő eszközzel (sejtvételi kefe, sejtkefe) kell venni. Az elhibázott mintavétel és/vagy a nem megfelelő kikenés a tárgylemezen (sampling error) a téves sejtvizsgálatok, a hamis negatív kenetek talán leggyakoribb oka.
- b) A kenet leolvasásától, értékelésétől. A kenetek értékelése meglehetősen munkaigényes, komoly képzettséget és folyamatos gyakorlatot kíván. Minden erőfeszítés ellenére személyfüggő: bizonyos kenetek értékelésében sok az egyéni vélemény; nap mint nap előfordul, hogy egyazon kenetet a véleményezőzők másként értékelnek. A kenetek értékelésének hibái (screening error) szintén mindennaposak, jöllehet minden bizonnyal ritkábbak, mint a kenetvételi hibák. Különösen nehezen értékelhetők a szennyezett kenetek.
- c) A lakosság átszűrtségétől. Nyilvánvaló, hogy a sejtkenet vizsgálat annál eredményesebb, a népesség minél nagyobb hányadát szűrjük.

A SEJTVIZSGÁLAT ÉRZÉKENYSÉGE (SZENZITIVITÁSA) A sejtkenetvizsgálat az előírásoknak megfelelően szűrt nőknél, szabályosan készített és értékelt kenetek mellett is lehet tévesen negatív. A vizsgálat érzékenységét, vagyis hogy milyen arányban ismeri fel az elváltozást, átlagosan 58%-ra becsülik (1). A tévesen negatív kenetek aránya az irodalmi adatok alapján 30-50%. A vizsgálatok eszerint a CIN-t – elsősorban a CIN1/2-t – összességében legalább az esetek felében, a súlyos CIN-t 30%-ban nem ismerik fel (2). Ijesztő megfigyelés: az Egyesült Királyságban, a 70 évnél fiatalabb IB1 vagy előrehaladottabb méhnyakrákos betegek 47%-ánál a daganat felfedezése előtti szűrés, a szokásos sejtvizsgálat negatív volt (3). A mirigyrákok felismerésében a kenetek érzékenysége 50-70% (4).

A sejtkenetvizsgálat érzékenysége ~50%: hozzávetőlegesen a CIN-elváltozások felét nem ismeri fel (hamis negatívítás)

A SEJTKENETVIZSGÁLAT FAJLAGOSSÁGA (SPECIFICITÁSA) A kenetvizsgálat fajlagossága, vagyis hogy az egészségesekben milyen arányban negatív, átlagosan 96-97% (5), de az irodalmi adatok meglehetősen szórnak, 51-68%-os értékről is olvashatunk (6). A sejtvizsgálat pozitív előrejelző értéke: 21-22% (5).

FOLYADÉKALAPÚ, ÚN. VÉKONYRÉTEG SEJTVIZSGÁLAT (LIQUID-BASED Paps/CYTOLOGY, THIN-LAYER TECHNIQUE) A hagyományos kenetvételnél a folyadék alapú sejtvizsgálat sokkal érzékenyebb, szenzitivitása nagyobb (~93%), ezért a méhnyakrák szűrésére eredményesebben alkalmazható (2). Továbbá, ezzel a módszerrel kevesebb a hibásan vett, illetve értékelt kenet, a szövettani előrejelzés pontosabb, kisebb az ún. ASCUS-LSIL arány, amely a sejtvizsgálatok minőségi mérője: minél kevesebb a bizonytalan értékű kenet, annál kisebb ez az arány (7-8).

A folyadék alapú vizsgálatnál a sejt mintát vevő eszközt tartósító folyadékba helyezjük, így sokkal több sejtet küldünk vizsgálatra, és a tárgylemezre is lényegesen több sejt kerül. A hagyományos mintavételnél – amikor a mintavételi eszközről a sejteket közvetlenül kenjük a tárgylemezre – a sejteknek legfeljebb 20%-át vizsgáljuk, mert a sejtek 80%-a a mintavételi eszközön marad, azzal együtt kidobjuk. A folyadékban rögzített sejtek alakjukat, szerkezetüket jobban megőrzik, és mivel a tárgylemezen a sejteket vékony rétegben szélesztjük, az alak, szerkezeti sejt elváltozások biztosabban, könnyebben felismerhetők. Az efféle keneteken a szennyeződés is kevesebb, aminek köszönhetően a sejtek számítógéppel (computer-assisted imaging, IR microspectroscopia) is jól vizsgálhatók (9). Az utóbbinak nagyon sok előnye van: a legfontosabb talán az emberi tévedésből eredő hibák kiküszöbölése, továbbá, hogy a sejtek biokémiai összetevőinek (fehérjék, DNS, RNS stb.) tanulmányozására is alkalmazhatók. A vékonyréteg sejtvizsgálat hátránya, hogy drága, főleg, mert különleges szállító csövet és folyadékot igényel, amely a sejteket és a DNS-t is vizsgálatra alkalmas állapotban rögzíti, és ezenkívül szobahőmérsékleten is tárolható. Sokféle folyadék alapú vizsgálati módszert alkalmaznak, ezek teljesítő képessége a összetevőktől, alkalmazott

eszközöktől stb. függően messzemenően különbözik. Ezt a hibalehetőséget a más-más módszerekkel elért eredmények összevetésénél mindig tartunk szem előtt. Nagy előnye még a folyadék alapú sejtvizsgálatnak, hogy a kenetkészítés után megmaradt folyadékból további vizsgálatok, például HPV-meghatározás, molekuláris és sejtimmunológiai vizsgálatok, végezhetők. A tartósító folyadék ugyanis a HPV-eket és más molekulákat is megőrzi. A HPV-meghatározással rendszerint a kóros sejtkenetekenél egészítjük a sejtvizsgálatot. Az ilyen forma HPV-meghatározást „reflex HPV-vizsgálatnak” nevezik. Hazánkban ez a módszer még nem terjedt el.

GYAKORLATI MEGGONDOLÁSOK A sejtkenetvizsgálatok nem tévedhetetlenek, a tévesen negatív szűrési eredmény az 50%-ot is elérheti. Ilyenkor leggyakrabban CIN1-et, esetleg CIN2-t nem ismerünk fel, s elképzelhető, hogy ezeket, ha megmaradnak, előrehaladnak, a következő szűrésnél már kórismézzük, ám bár lehet, hogy már kicsit megkésve. Nem ritka azonban, hogy az álnegatív kenetek hátterében CIN3 vagy már kialakult rák húzódik meg. A CIN3 aránya a fel nem ismert CIN-ek között a 30%-ot nem haladja meg, feltehetően alacsonyabb (10).

A sejtkenet szűrés hátránya, hogy a vizsgálati eredményeket csak napokkal, hetekkel később kapjuk meg, azonnali tájékoztatást tehát nem adhatunk.

KOLPOSKÓPIA A kolposzkópia görög szó, a hüvely megtekintését jelenti, de sokkal inkább a méhnyak vizsgálatára alkalmazzuk. Lényegében tizenhatszoros nagyítást biztosító optikai módszer. *Hinselmann* vezette be a klinikai gyakorlatba 1925-ben. Hátránya, hogy meglehetősen személyfüggő, a vizsgáló tapasztalata meghatározó, s nem is mindegyik vizsgálat teljes értékű. Megkülönböztetünk ún. megfelelő és nem megfelelő kolposzkópiát (satisfactory és unsatisfactory colposcopy), attól függően, hogy az egész átmeneti sáv (transzformációs zóna) látható-e vagy sem. Az utóbbinál a vizsgálatot nem tartjuk megfelelőnek, jóllehet ilyenkor sem értéktelen, mert a kóros elváltozás akkor is tájékoztató, ha az egész kiterjedését nem látjuk, és fordítva, az ép méhnyakfelszín azt sugallja, hogy a sejtkenettel felfedezett elváltozás csak a nyakcsatornában lehet. A nem megfelelő kolposzkópia az ivarérett korúaknál 20-25%-ot, idősebbeknél a 60-70%-ot is elérheti.

A kolposzkópiás vizsgálatot akkor végezhetjük megfelelően, ha az egész átmeneti sáv látótérbe hozható.

A kolposzkópia alapvető feladata a CIN és a méhnyakrák felismerése. Az IB-stádiumú méhnyakrák felfedezése rendszerint szabad szemmel is egyértelmű, nem ritka azonban, hogy csak a kolposzkóppal lehetséges. Az IA-stádiumot azonban csak kolposzkóppal vizsgálva gyaníthatjuk, és szövettani vizsgálattal állapíthatjuk meg.

Kolposzkópiával a CIN jól felismerhető, érzékenyebb módszer, mint a sejtvizsgálat, különösen az enyhe CIN-elváltozások fel-

fedezésében. Az irodalmi adatok a kolposzkópia érzékenységét széles határok között (60-96%-ban), a fajlagosságát pedig hozzávetőlegesen 50%-ban adják meg.

Miért a nagyon alacsony fajlagosság?

Elgondolkoztatók az egyéb megtekintési módszerekkel (ld. felsejebb) szerzett tapasztalatok:

- A hidegfényű speculoscopia érzékenysége 75, fajlagossága 97%. A vizsgálatnál a kolposzkópiánál szokásos ecetsavpróbát alkalmazunk, de az elváltozásokat csak ötszörös nagyítással nézzük. Szembetűnő a módszer 97%-os specificitása, s egyben elgondolkoztató, hogy a kolposzkópia miért jóval kevésbé fajlagos (50%). A magyarázat valószínűleg az, hogy a kolposzkóppal kórosnak ítélt eltérések közül – amelyek feltehetően inkább metaplasia vagy metaplasia következményei is – a speculoscopia sokat nem ismer fel. Ez viszont az érzékenység rovására megy, noha a kolposzkópia érzékenységét sokan nem tartják jobbnak, mint a speculoscopiáét. Ha a speculoscopiát a sejtkenetvizsgálattal együtt alkalmazzuk szűrésre, az érzékenység 97%-ra fokozható.
- A színképelemzéses megtekintési módszerekkel szerzett megfigyelések csak fenntartásokkal vehetők össze a kolposzkópiával, minthogy közöttük bizonyos mértékig elvi különbség is van. Nem így az ún. szabad szemmel értékelt ecetsav-, illetve jódvizsgálat. Mindkettő érzékenysége a kolposzkópiáéval többé-kevésbé megegyező, fajlagosságuk azonban nagyobb, különösen az utóbbi. A jelenséget ugyanazzal magyarázhatjuk, mint a speculoscopiánál.

Összegezve az alacsony fajlagosság oka az, hogy a kórosnak tartott kolposzkópiái leletek egy része nemcsak a CIN-nek kóreljője, hanem az élettani szövetátalakulásoké is.

A kolposzkópia alkalmazásának két megközelítése terjedt el a világban: a nyugati országokban és azok követőiben a kóros kenetek és/vagy a nagy kockázatú HPV-pozitivitás, illetve a nemi szerveken látható gyanús elváltozások kivizsgálásának, az ún. triage-nak, első lépése. Közép és kelet Európában és néhány más országban a kolposzkópia a nőgyógyászati vizsgálat része, és így a méhnyakrák szűrése is alkalmazzuk.

KOLPOSZKÓPIA, MINT TOVÁBBI VIZSGÁLAT

Kóros szűrési eredmény és gyanús rendellenesség további vizsgálatánál a kolposzkópia legfontosabb célja az elváltozás súlyosságának, elhelyezkedésének megállapítása, a mintavétel helyének meghatározása, a méhnyakráknál rendre az átmeneti sávon belül. Szövetani vizsgálatra a mintát a leg súlyosabb elváltozásnak megfelelően kell venni; innen vágunk ki. A leg súlyosabb elváltozás helyét, vagyis a mintavétel helyét, a kolposz-

kóppal határozzák meg, ezért nevezzük az ilyen mintavételt kolposzkóppal irányított kimetszésnek (colposcopically-directed biopsy). A kolposzkóppal irányított kimetszett minta szövettani vizsgálata képezi a további kezelés alapját. Ez a megközelítés alapvetően feltételezi, hogy a kivágást a leg súlyosabb elváltozásnak megfelelően végeztük, vagyis, hogy a kivágott kicsiny méhnyakrész szövettani vizsgálatával a betegséget pontosan kórisméztük.

A kolposzkópiának, mint további vizsgálatnak, a legfontosabb szerepe a leg súlyosabb elváltozás helyének kiválasztása.

Az utóbbi évek megfigyelései azonban ismételten kétségeket vetnek fel, mivel a kolposzkóppal irányított mintavételeknek csupán 70%-ában mutatott a szövettani vizsgálat rákelelő állapotot (11). A módszer érzékenysége legfeljebb mérsékelt, és számottevő az ún. vizsgálók közötti különbség (interobserver variation): a vizsgálók ugyanazon betegnél sokszor más-más helyen vélik a leg súlyosabb elváltozást (12). Sőt, az is előfordult, hogy ugyanaz a vizsgáló többször megnézve ugyanazt az elváltozást, a kimetszés helyét nem ugyanazon a helyen jelölte (intraobserver variation) (12). Nem kérdéses, hogy a kolposzkóppal irányított kimetszésekkel a súlyos CIN-ek bizonyos hányadát nem ismerjük fel (13) (1. táblázat).

KOLPOSZKÓPIA, MINT SZŰRŐ MÓDSZER A kolposzkópia a CIN felfedezésének érzékeny módszere, ezért szűrésre is alkalmazható. Hátránya alacsony fajlagossága: a tévesen pozitív leletek aránya CIN2/+ felismerésében 20-30%, ami elfogadhatatlanul sok felesleges beavatkozás veszélyét rejti magában. A kolposzkópia a sejtkenetvizsgálatnál érzékenyebb, de kevésbé fajlagos. A fajlagosság javítására a kóros kolposzkópiái leletek súlyosság szerinti osztályozása – akár valamelyik fokozat beosztási rendszer, akár a FIGO csoportosítása – szerencsés lehet (20). Tapasztalatom szerint a súlyos kolposzkópiái elváltozások CIN hiányában kevesebb mint 5%-ban fordulnak elő. Nem tisztázott, hogy a fajlagosság ilyenféle javítása miként hat a módszer szenzitivitására.

Nagy előnye a szokásos, a nőgyógyászati vizsgálat részét képező kolposzkópiának az azonnali vizsgálati eredmény: a hölgyeket, szemben a „triage” részét képező kolposzkópiára be-

1. táblázat. A kolposzkópia teljesítőképességének fontosabb mutatói az irodalmi adatok szerint, a „triage” alapján

<i>Chappatte és munkatársai</i> (14)	CIN2/3 felismerése: tévesen negatív 38%-ban.
<i>Skehan és munkatársai</i> (15)	CIN2/3 felismerése: tévesen negatív 15-41%-ban.
<i>Mitchell és munkatársai</i> (16)	Ép szövet és kóros elváltozás megkülönböztetése: az átlagos szenzitivitás 0,96 (95% CI 0,95-0,97) az átlagos specificitás 0,48 (95% CI 0,47-0,49).
<i>ALTS-tanulmány</i> (12)	CIN2/3 felismerése: csak 64%-ban (tévesen negatív 36%-ban).
<i>Pretorius és munkatársai</i> (17)	CIN2/3 felismerése: csak 60%-ban (tévesen negatív 40%-ban).
<i>Belinson és munkatársai</i> (18)	CIN2/3 felismerése: tévesen negatív 22%-ban.
<i>Georgakoudi</i> (19)	Ismételt kolposzkópos vizsgálat (összesített irodalmi adatok): érzékenység 94%, fajlagosság 51%; ámbár a vizsgálók adatai nagyon szórnak.

utaltaktól, így megkímélhetjük a néhány hetes várakozás alatti izgalomtól, idegességtől, szorongástól. Nagyon hasznos az alsó nemi szervek más részein lévő elváltozások felfedezésében is.

CERVICOGRAPHIA Voltaképpen a kolposzkópia fényképezett változata: az ecetsavval bekent méhnyakról nagyított felvételt készítenek megfelelő műszerrel (cervicograph). A felvételt – a sejtkenetekhez hasonlóan – központi értékelőbe küldjük, ahol a kolposzkópiában jártas szakemberek véleményezik. A módszer *Staffl* (1981) nevéhez fűződik. Szűrésre 1985 után kezdték alkalmazni. Az eljárás érzékenysége meghaladta a sejtvizsgálatét, de a hamisan pozitív kenetek aránya elérte a 26%-ot is. Az utóbbi években háttérbe szorult.

EGYÉB MEGTEKINTÉSI MÓDSZEREK Egyre-másra számolnak be a méhszájat megtekintő újabb és újabb vizsgáló módszerekről. Ezekhez – többnyire nagyító és/vagy színváltozásokon alapuló – műszereket fejlesztettek ki, némelyiket képalkotó eljárásokkal is társítottak. De vannak a kolposzkópiai vizsgálat elemeit alkalmazó, nagyon egyszerű eljárások is, amelyek nem is annyira új keletűek.

SZÍNKÉPELEMZÉSES MÓDSZEREK (SPECTROSCOPIA) Ezeknek a vizsgáló módszereknek elvi alapja az a feltételezés, hogy a rákelőző és rákos átalakulásokat nemcsak a szövetek szerkezeti, hanem biokémiai módosulásai is kísérik. Az utóbbiak valamilyen színváltozást előidéző, fényelnyelő-visszaverő vizsgálómódszerrel – UV, infravörös és/vagy látható fénysugarak segítségével – egyszerűen megjeleníthetők. A módszer végeredményben a szöveteket szerkezeti és biokémiai tulajdonságaik alapján különbözteti meg. A méhnyakrák és rákelőző állapotainak azonosítására a színeképelemzéses módszerek több formáját is kipróbálták, amelyek a nőgyógyászati vizsgálatoknál is egyszerűen alkalmazhatók. A vizsgálatnál a méhnyak feltárását követően, fényt kibocsátó és elnyelő vizsgálófejjel a méhnyakat egy pillanatra megérintjük. A fényváltozásokat a vizsgáló műszer jelzi, értékeli, alkalmasint számszerűen is, vagyis a vizsgált elemek mennyiségi viszonyairól is tájékozathat. A színeképváltozásos vizsgálatokat más daganatok (vastagbélrák, hólyagrák stb.) felismerésére is alkalmazzák.

A különböző megközelítések módszertani részleteit nem ismertethetem, csupán az egyik-másikkal szerzett nőgyógyászati tapasztalatok irodalmára térek ki.

DIFFUSE REFLECTANCE SPECTROSCOPY (DRS) Az ép és a kóros szövetek fényelnyelő és visszasugárzó képességének különbségén alapszik.

LIGHT-SCATTERING SPECTROSCOPY (LSS) Viszonylag új módszer, a sejtmagok számáról és nagyságáról tájékoztat.

INTRINSIC FLUORESCENCE SPECTROSCOPY (IFS) A színváltozások a szövetek biokémiai összetevői (kollagén és NAD(P)H) szerint alakulnak, a sejtek biokémiájáról tájékoztat. Ezzel a módszerrel állapították meg, hogy a kóros hámban a kollagén mennyisége

kevesebb, mint az ép hámszövetben, ami lehet a szövetátalakulásokot kísérő kollagenáz – a kollagént bontó enzim – túlsúlyának következménye (19). A NAD(P)H mennyiségét viszont a kóros hámban találták nagyobbak (19).

TRIMODAL SPECTROSCOPY A fenti három módszer együttes alkalmazása.

Mindhárom módszert a súlyos CIN és az ép hám elkülönítésére alkalmasnak találták (érzékenység: 62-77%, fajlagosság: 67-92%), együttesen alkalmazva még hatékonyabbak (érzékenység: 92%, fajlagosság: 90%) (19, 21).

OPTICAL DETECTION SYSTEM Új módszer az ún. quantitative optical spectroscopy and imaging vagy másként: optical detection system (ODS). Lényege: a méhnyak hámszövetének, felszínes hajszáls ereinek fluoreszcens vizsgálata fehérfényű háttérben, s a látottak megjelenítése képernyőn (video imaging). Az eljárás fluoreszcens színelemzésen alapszik. A méhnyak hámszövetének biokémiai tulajdonságai és szerkezete alapján állítottak össze különböző képformákat, mindenekelőtt az egészséges és a CIN változatokat (22). Az ODS nőgyógyászati irodalma meglehetősen szűkös, a módszer klinikai használhatóságáról eddig csak *Alvarez és munkatársai* (23) adtak hírt: ASCUS/LSIL esetekben a kolposzkópia és az ODS együttes alkalmazásával több CIN2/3-t véleményeztek, mint a kolposzkóppal egyedül, a különbség 27% volt, ezek közül 4% tévesnek bizonyult. HSIL-kenetek miatt beutaltaknál a kolposzkópia egymagában ugyanolyan eredményes volt, mint a kettő együtt. Az ODS valós értékét még távolról sem állapíthatjuk meg, további vizsgálatok szükségesek, de a szerzők a módszert a CIN felismerésére alkalmasnak tartják (22).

SPECULOSCOPIA (PAPSURE) A sejtvizsgálatok eredményeit javítandó – a téves kenetek arányát csökkentendő – javasolták a sejtkenetvizsgálat és az ún. speculoscopia együttes alkalmazását a méhnyakrák szűrésére. A módszert PapSure-nek nevezik, amelyik a Pap-teszt és a sure (biztos) szavak párosításából keletkezett. Az Egyesült Államokban már az FDA (Food and Drug Administration) hivatalosan elfogadta. A speculoscopia kemilumineszcens kék-fehér fényt kibocsátó eljárás. Az így megvilágított méhnyakat ötszörös nagyítással nézzük, amelyben az ecetsavfehér elváltozás látványosan kirajzolódik. A vizsgálatot akkor véleményezzük pozitívnak, ha éles szélű, ecetsavfehér elváltozást látunk. *Twu és munkatársai* (24) vizsgálatában a speculoscopia érzékenysége 75, fajlagossága 96,8%, a PapSure-é 91,7, illetve 96,5%, a sejtvizsgálaté egymagában csak 50, illetve 99,6% volt a fogamzóképes korúaknál. A változókoriaknál számottevő különbség a sejtkenet- és a PapSure vizsgálat között nem volt.

SZABAD SZEMMEL ÉRTÉKELT ECETSAVVIZSGÁLAT (VISUAL INSPECTION WITH ACETIC ACID VAGY VISUAL INSPECTION OF THE CERVIX AFTER APPLICATION OF 3-5% ACETIC ACID [VIA]) A módszert mindenekelőtt a fejlődő országokban – ahol szervezett méhnyakrákszűrés nincs és a kolposzkópia is gyermekcipőben jár, vagy egyáltalán nem

ismert – igyekeznek elterjeszteni. Lényege: a méhszájat, a kolposzkópiánál leírtak szerint, ecetsavval bekenjük, de a hámszöveti változásokat ránézéssel értékeljük. A vizsgálat akkor pozitív, ha kifejezett, fehér szöveti átalakulást látunk. A módszer érzékenysége a CIN felismerésében az irodalomban közölt vizsgálatok szerint változó, hozzávetőlegesen 71-82, illetve 97%, a fajlagosság 60, illetve 64-86% körüli (18, 25-26). Az eljárás a fejlődő országokban könnyen bevezethető, de nép-egészségügyi értéke, vajon csökkent-e a méhnyakrák halálozását, még tisztázásra szorul.

SZABAD SZEMMEL ÉRTÉKELT JÓDVIZSGÁLAT (VISUAL INSPECTION WITH LUGOL'S IODINE VAGY VISUAL INSPECTION OF THE CERVIX AFTER APPLICATION OF LUGOL'S IODINE [VILI]) Az ecetsav-vizsgálati módszerhez mindenben hasonló, de a méhszájat Lugol-oldattal kenjük be. A vizsgálat érzékenysége 87, fajlagossága 84% (26). A módszer hátránya, hasonlóan a szabad szemmel értékelt ecetsav-vizsgálatéhoz, alacsony fajlagossága. Kérdés, hogy gyakorlatilag, tapasztalatszerzéssel ezen lehet-e javítani.

AZ ÚN. POLARPROBE Elektromos és fényrendszeren keresztül különböztetni meg a rákot, rákelőző állapotot és az ép szövetet. Alapja az a feltételezés, hogy a méhnyak szöveteinek jellegzetes elektromos és fény-visszaverődési tulajdonságai vannak. A méhszájat a vizsgáló fejjel felszínesen, több helyen kell megérinteni, a kapott fény és elektromos viszonyokat a gép elemzi, és az eredményt kiírja. A módszert még csak most vizsgálják, ámbar egyre kiterjedtebben. Érzékenysége a sejtvizsgálatokéval vetekszik. Határozott vélemény kialakításához további tanulmányok szükségesek.

HPV-SZÜRÉS A HPV-szűrésen a HPV-k kimutatását értjük tünetmentes népességben a CIN/méhnyakrák felfedezése végett. Kizárólag a daganatkeltő HPV-k vizsgálata alkalmas a méhnyakrák szűrésére, mert csak ezek okoznak CIN-t, méhnyakrákot. A kiskockázatú HPV-k egyidejű vizsgálata legfeljebb más okból javasolható.

A HPV-szűrés a vírus mutatja ki, nem a betegséget.

A HPV KIMUTATÁSÁNAK MÓDSZEREI: ÁLTALÁNOS MEGGONDOLÁSOK A HPV-k szokványosan nem tenyésztethetők, és az ellenanyag (szerológiai) vizsgálatok sem megbízhatók, mindenekelőtt, mert a HPV-vel szembeni ellenanyagok csak a fertőzés tényére utalnak, de hogy a fertőzés éppen zajlik vagy korábban volt-e, a vizsgálatból nem állapítható meg. A sejt- és szövettani vizsgálatok a HPV-kről nem tájékoztatnak, csak a vírusfertőzés következményeit tárják fel.

A HPV-k kimutatására molekuláris vizsgálatmódszereket alkalmazunk. Ezek meglehetősen tényszerűek, bármikor ismételhetők, nem személyfüggők. A sejtvizsgálatoknál ismert, ún. értékelések közötti (intraobserver, egyazon személy ugyanazt a kenetet többször értékeli) és az értékelők közötti (interobserver, ugyanazt a kenetet más/ok is értékeli) különbségek a HPV-

vizsgálatoknál nem fordulnak elő. De a HPV-vizsgálat is lehet hamisan negatív, például az L1-fehérjét kódoló gén kimutatásán alapuló módszereknél, ha az L1-gén a vírus- és a sejt-DNS kapcsolódásakor elvész, megsérül. Ugyanakkor a HPV-DNS kisebb szakaszának vizsgálatából is nagy biztonsággal következtethetünk a vírus egész DNS-ére, mert a HPV-fajok között átkereszteződés – a HPV-fajok recombinációja – gyakorlatilag nem fordul elő.

A HPV-DNS VIZSGÁLATA A HPV kimutatása szokásosan a HPV DNS-ének elemzésén alapszik. Rendszerint a DNS valamelyik jellegzetes szakaszát választjuk ki, és csak azt vizsgáljuk. Az egész DNS szemügyre vétele meglehetősen nehéz, költséges, munka- és időigényes lenne, a mindennapi gyakorlatban megvalósíthatatlan, és szükségtelen is. A megfelelő DNS-szakasz kiválasztása döntő: legfontosabb, hogy az adott fajon belül mindegyik egyedben egyforma legyen, az ún. sokformájúság (heterogenitás) ne zavarja a vizsgálatot.

A HPV-DNS különböző meghatározási módszereinek érzékenysége, fajlagossága eltérő. Sajnos nemzetközileg elfogadott, szabvány módszer, amely az alkalmazott vagy újonnan javasolt vizsgálati eljárások mércéje lehetne, nincs.

A HPV-DNS kimutatási eljárásokat két fő csoportba oszthatjuk: az ún. sokszorosító (amplifikációs) és a nem sokszorosító (nem amplifikációs) módszerekre. A DNS-t nem sokszorosító módszerek egyike az ún. in situ hibridizációs eljárás, amellyel a HPV-t a sejtekben, szövetmintákban ismerhetjük fel. Lényege: jelzett, fajlagos DNS-szakaszokat juttatunk a sejtekbe, amelyek a nekik megfelelő HPV-DNS-szakaszokhoz kötődnek, hibridizálnak. (A hibridizációnak a genetikai anyag kereszteződését nevezzük.) A vizsgálat a sejteket nem károsítja, ilyenformán a HPV-k pontos elhelyezkedésének meghatározása még sejten belül is lehetséges.

A legismertebb és legalkalmasabb módszerek a HPV kimutatására a sokszorosító módszerek, amelyek módszertanilag két fő csoportba sorolhatók: nukleinsavat sokszorosító és jelamplifikációs módszerek. Magyarországon leginkább az ún. DNS-sokszorosítási (DNS-amplifikáció) vizsgálatot alkalmazzák: az elkülönített vírus DNS-ének egyik szakaszát polimeráz láncreakcióval (PCR, Polymerase chain reaction) sokszorosítjuk, majd molekuláris módszerrel – amelyek ismertetése túlmutat az összefoglaló keretein – elemezzük. A sokszorosítandó DNS szakasz kiválasztására kétféle lehetőség is van:

- Egy-egy HPV-genotípusra fajlagos oligonukleotidot (egyszálú DNS-darab, primer) alkalmazva csak a keresett HPV-típusok DNS-ét sokszorosítjuk. Előnye, hogy nagyon érzékeny, hátránya, hogy igen költséges, ha az összes nagy-kockázatú HPV-fajtára elvégezzük. Ezt a módszert HPV-típus-fajlagos PCR-nek nevezzük.
- Sokfajta HPV-DNS-t felismerő primerekkel a HPV-fertőzés tényét állapítjuk meg, függetlenül attól, hogy melyik HPV-fajta okozza. Második lépésként az adott fertőzést okozó

2. táblázat. Gyakrabban alkalmazott HPV-vizsgálati módszerek

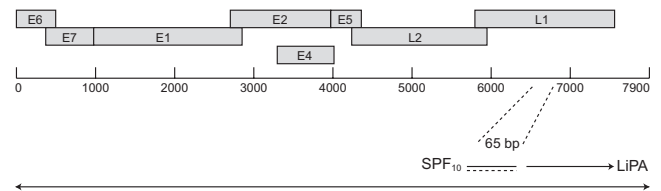
In situ hibridizáció	Ld. feljebb. Hátránya: nem automatizálható, értékelése munkaigényes. Nem ad tipizálási eredményt. A napi gyakorlatban kevésbé használják.
Hybrid Capture 2 (HC2)	13 nagy- és 5 kiskockázatú HPV kimutatására fejlesztették ki. Lényege: az első lépés a vizsgálandó vírus-DNS és a fajtaazonos RNS összekapcsolása (hibridizációja). Ez után a keletkezett RNS/DNS hibrid fajlagos ellenanyag segítségével kikötődik a tesztcső aljára (capture). Jelzett ellenanyagokkal végzett jelsokszorosító módszerrel a szignált felerősítik (hozzávetőlegesen háromszerszeresre). A keletkezett jelt kemilumineszcens módszerrel mérik. Az RNS, szemben a célsokszorosító (targetamplifikációs) módszerekkel, nem az L1-gén szakaszára fajlagos. Jelenleg a legelterjedtebb módszer. A módszer klinikai alkalmazását az Egyesült Államokban az FDA jóváhagyta. Hátránya, hogy eszközigényes, a HPV fajtaikat nem azonosítja.
HPV-fajlagos PCR	Csak néhány HPV felismerését teszi lehetővé, mindig csak a fajlagos primereknek megfelelőket. Többlépcsős módszer. Előnye, hogy nagyon érzékeny, hátránya, hogy igen költséges, ha az összes nagykockázatú HPV-re elvégezzük.
General-primer PCR	Nagyon sokféle HPV-típust fajtát mutat ki, de azok fajta-meghatározásához további lépések, hibridizáció, illetve a HPV-típusra specifikus PCR alkalmazása szükséges. A HPV-DNS L1-szakaszát vizsgálja. FullSpektrum HPV kit (Genoid CE) A HPV-DNS L1-szakaszára tervezett általános primer rendszer, mely kiegyensúlyozottan képes a mintában lévő 50féle HPV-típust sokszorosítani. A nagy- és a kiskockázatú HPV-t hibridizációs módszerrel ismeri fel. Előnye, hogy rendkívül érzékeny, automatizálható. Hátránya, hogy nem ad tipizálási eredményt. Megjegyzés: A GenoID Molekulárbioiógiai Laboratórium saját fejlesztésű módszere a FullSpektrum kit által sokszorosított ún. HPV-amplikonokat egyedileg, jelzett oligonukleotidokkal azonosítja: 14 nagykockázatú HPV-típust ismer fel, az alacsony kockázatú HPV-ket pedig együtt csoportosítja. A két kockázati csoportba be nem sorolt HPV-típusokat, az ún. nem osztályozott kockázatú (NA) HPV-k osztályába sorolja. Line blot assay (LBA) (PGMY Line blot assay) Ún. reverz hibridizációs módszer, az L1-szakasz 450 bázispárnyi részét ismeri fel. 27 különböző HPV-t azonosít. „Konszenzus L1-sokszorosítás” PCR termékét hibridizálják egyszerre a 27 különböző HPV-típusra jellegzetes próbákkal, amelyek nyloncsíkon egymástól elkülönülten rögzítettek. Előnye, hogy sokféle HPV-t mutat ki, és érzékeny módszer. Hátránya, hogy költséges, és nehezen automatizálható. Line probe assay (LiPA) (SPF10 Line probe assay – short fragment) (1. ÁBRA) Ez is reverz hibridizációs módszer, az L1-szakasz 65 bázispárnyi részét ismeri fel. 25 különböző HPV-t azonosít. Nagy előnye, hogy a parafinban ágyazott, sokszor károsodott DNS-mintákat is jól felismeri. Egyéb előnyei és hátrányai az előző módszerével azonosak.
NorChip E6 mRNA kit	A módszer valós idejű PCR-t használ, a mintában előforduló mRNS (massanger RNS) kimutatására. Az E6-gén mRNS-ének kimutatására alapozott. Jelenleg öt nagykockázatú HPV-re dolgozták ki. Klinikai jelentősége még csak körvonalazódik.
DIPS-PCR (detection of integrated papillomovirus sequences-PCR)	Quantitative real time-PCR (QRT-PCR) módszer, a bázissorrend meghatározására is alkalmas. Az E6/E2 szakaszok részeit vizsgálja. A módszerrel a kromoszómákkal egyesült vírus-DNS is kimutatható.

fajtát/fajtaikat HPV-fajlagos jelzett oligonukleotidokkal hibridizálással vagy típusfajlagos PCR-módszerrel azonosíthatjuk. Ez az eljárás az ún. general-primer PCR; magyarul általános HPV-PCR-nek mondhatjuk.

Néhány gyakrabban alkalmazott HPV-meghatározási módszerrel a 2. táblázat tájékoztat. A régebben kiterjedten alkalmazott, ún. GP5/6 PCR-t már nem javasolják.

A HPV-DNS fajtaazonosításának egyik lényeges buktatója a többes fertőzés. Ilyenkor ugyanis a fajlagos primerek gyakorta a nagyobb számban előforduló vírus DNS-ét különítik el, a többi homályban maradhat (hamis negativitás). Így előfordulhat, hogy például valamelyik, a fertőzést uraló kiskockázatú HPV-t mutatjuk ki, s a háttérben meghúzódó HPV16-ot nem fedezzük fel, annak minden veszélyével.

A HPV-vizsgálatok eredményeit a vírusok száma, az ún. viral load (vírusszám) is befolyásolja: kevés vírus okozta fertőzésben (kis vírusszám) a HPV leginkább csak a nagyon érzékeny PCR-módszerrel fedezhető fel. Ha sok a vírus (nagy vírusszám), a HPV-k már a kevésbé érzékeny módszerekkel (például a hybrid capture vizsgálat) is igazolhatók.



1. ábra. A HPV-meghatározás különböző módszereinél a HPV-DNS más-más, jellegzetes szakaszait erősítik fel PCR-rel. Az SPF10 Line probe assay-nél csak az egyik nagyon rövid (65 bázispárnyi) szakaszt használják a vírusok kimutatására.

Ha a méhnyakrák szűrésénél a HPV-t is ki akarjuk mutatni, az ún. folyadék-alapú sejtvizsgálat a legcélszerűbb, mert a HPV kimutatása a sejtvizsgálattal azonos mintából elvégezhető, a megmaradt folyadékból azonnal meghatározható, nem szükséges újabb vizsgálatot végezni. Amikor csak a HPV-t akarjuk meghatározni, a levett mintát a szállító táptalajban szélesztjük, és küldjük a laboratóriumba. Fontos, hogy a szállításnál a DNS ne sérüljön, mert hamis negatív eredményt kaphatunk. A szállítási, tárolási körülmények még sokkal lényegesebbek, ha a vírusok RNS-eit akarjuk szemügyre venni, ezek ugyanis sokkal sérülékenyebbek, mint a DNS. A minták alkalmasságát előírás szerint, szabvány módszerekkel minden vizsgálatnál ellenőrizni kell.

Az ún. sajátminta, az asszonyok saját maguk által vett hüvely-mintái, a HPV meghatározására sokkal alkalmasabbak, mint a sejtvizsgálatra. A tampon, a sejtkefe és a Dacron-vattapálca egyaránt megfelelő, jól alkalmazható (27).

A HPV-RNS VIZSGÁLATA Másfajta módszer a HPV RNS-ének meghatározása. RNS csak a már átíródó DNS-ről keletkezik, következőképpen a HPV-RNS jelenléte arra utal, hogy a vírus-DNS felszakadt, átíródása megkezdődött. Szemben a HPV-DNS kimutatásával, amely csak a vírus jelenlétét jelzi, a HPV-RNS vizsgálatával már a vírus működésére is következtethetünk: az inaktív és az aktív vírusfertőzéseket elkülöníthetjük. A módszer hátránya, hogy az RNS meghatározása sokkal nehezebb, mert az RNS nagyon sérülékeny.

A HPV-SZŰRÉS KLINIKAI VONATKOZÁSAI Mivel a méhnyakrák szűrésére hagyományosan alkalmazott sejtkenetvizsgálat 30-50%-ban tévesen negatív, a kutatók, klinikusok folyamatosan kiegészítő szűrőmódszereket keresnek. Így vált kézenfekvővé, hogy erőfeszítéseiket a „kórokozó” kimutatására is összpontosítsák: a méhnyakrák szűrésére a sejtvizsgálatok mellett a nagykockázatú HPV kimutatását, a HPV-szűrést is bevezessék. Ellenvéleményeket is megfogalmaztak, mondván, hogy a HPV-fertőzések szakaszos (epizodikus) jellege, viszonylag rövid időtartama, és hogy a fiataloknál rendkívül gyakran – rendre többször egymás után – kialakul, elméletileg kérdésessé teszi, hogy a HPV-DNS kimutatása szűrésre alkalmas lenne (28). *Snijders és Meijer* (29) az Amsterdami tapasztalatokat ismertették: a 30-60 évesek vizsgálatsorozatában 6,5%-ban mutattak ki daganatkeltő HPV-t a GP5/6-PCR-módszerrel. CIN3 ugyanebben a vizsgálatsorozatban azonban csak 1%-ban fordult elő. A sejtkenet a HPV-pozitív betegek nagy többségében negatív volt. A fenntartások ellenére a HPV-szűrés kezd elterjedni, egyre több tanulmány támasztja alá gyakorlati alkalmazhatóságát.

Már az első megfigyelések igazolták, hogy sejtkenetnegatív CIN2/3 esetek nagy többségében a nagykockázatú HPV kimutatható, a HPV-vizsgálattal ezek az elváltozások felfedezhetők, fiataloknál és idősebb nőknél is. A közelmúltban megjelent összegező tanulmány az Európában és az Egyesült Államokban közreadott HPV-szűréssel foglalkozó, több mint 60 000 nő HPV-vizsgálatát felölelő tudományos munkákat elemzi (5). A szerzők megállapítják, hogy a HPV-vizsgálat érzékenységét a CIN2/3+ felfedezésében a kutatók egységesen 96-97%-ban adják meg. Ezt az arányt az életkor nem befolyásolja. A HPV-vizsgálat specifikitása átlagosan 91%, de a tanulmányok szerinti szórás jelentős: 51-80% a fiataloknál, és 94-96% az idősebbeknél. A HPV-meghatározás pozitív előrejelző értéke CIN2+ elváltozásoknál, a 35 évnél fiatalabbaknál átlagosan 15,5% (14-17%), a 35 év feletiekénél viszont 17,8% (16-20%) (5). Minél több daganatkeltő HPV-DNS meghatározását építjük be a szűrővizsgálatba, vagyis minél több nagykockázatú HPV-re szűrünk, a módszer annál érzékenyebb. Az eljárás fajlagossága a vizsgált HPV-nek CIN-t előidéző, rákkeltő képességétől függ. Minél inkább rákkeltő az adott HPV, a vizsgálat annál fajlagosabb, a specifikitási érték an-

nál nagyobb. Viszonylag nagyobb volt a vizsgálat fajlagossága, ha csak a HPV16 és/vagy 18 DNS-ét szűrték.

Nehezíti a HPV-szűrés értékelését a többes fertőzés: a HPV-pozitív sejtkeneteknek legalább 40%-ában, érzékeny módszerrel, egyidejűleg többféle HPV-fajta mutatható ki (30).

Az International Agency for Research on Cancer (IARC) állásfoglalása szerint az elsődleges, egyedüli – a sejtkenetvizsgálat nélküli – HPV-szűrés minden bizonnyal legalább olyan hatásos, mint a hagyományos sejtvizsgálat. Ennek ellenére bevezetése előtt jól megtervezett népességi tanulmányok szükségesek, a szűrt nők sok éves követésével. Ezek az ún. bizonyításos vizsgálatok (demonstration projects) igazolhatják, hogy az önálló HPV-szűrés biztonsággal alkalmazható-e és, ha igen, miként. Mértékadó vélemények szerint ma még a HPV-meghatározás legfeljebb a szokásos sejtkenetvizsgálatok kiegészítéseként javasolható egyedi esetekben. Különösen megfontolandó a HPV-szűrés fiataloknál (30-35 éves kor alatt), mert a HPV-fertőzés nagyon gyakori, a CIN viszont nem annyira. Következőképpen ebben a korcsoportban sok olyan HPV-pozitív eredmény várható, amely mögött nincs CIN. A CIN-negatív, HPV-pozitív esetek visszaszorításának egyik módja, hogy csak a HPV16 és 18 DNS-ét mutatjuk ki, ami viszont a vizsgálat érzékenységét csökkenti. A korosodással – minél idősebb valaki, annál inkább – a pozitív HPV-vizsgálat tartós HPV-fertőzést, CIN2+-t jelez. A kétféle szűrés együttes alkalmazása sokkal eredményesebb, mint a sejtkenetvizsgálat önmagában. Az elsődleges HPV-szűrésre vonatkozó néhány hivatalos állásfoglalást a 3. táblázatban foglaltam össze.

A HART- (HPV in addition to routine testing) tanulmány (31) javasolja az egyedüli HPV-szűrést 30 évnél idősebbeknél. Ha nagykockázatú HPV kimutatható – ami tartós HPV-fertőzésre utalhat –, sejtkenet vizsgálatot kell végezni. Ha a sejtvizsgálat negatív, illetve határeset kenetekenél, javasolt a HPV-meghatározást 12 hónap múlva megismételni. Ez az eljárás a szerzők szerint biztonságos.

GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK, MEGFONTOLÁSOK A HPV-szűrés érzékenyebb módszer, mint a sejtkenetvizsgálat: a CIN2/3-at és a mirigyhám daganatos elváltozásait biztosabban jelzi, következőképpen a HPV-szűréssel a sejtvizsgálatokkal elnézett méhnyakrákok – legfőképp a mirigyrákok – száma csökkenthető. A HPV-vizsgálat különösen alkalmas a kis kiterjedésű CIN3 felismerésére, mert ezeket gyakran a sejtkenetvizsgálat és a kolposzkópia sem veszi észre.

A módszer negatív előrejelző értéke kimagaslóan jó (99-100%), ez a legnagyobb előnye. Emiatt a HPV-DNS-negatív nőknél a szűrések közötti időtartam elviekben biztonsággal növelhető, a szűrések száma csökkenthető.

A HPV-szűrés hátulütője, hogy kevésbé fajlagos, pozitív előrejelző értéke mérsékelt, mindkettő kisebb a sejtvizsgálatokhoz

3. táblázat. Az elsődleges HPV-szűrésről kiadott hivatalos állásfoglalások

Egyesült Államok	<ul style="list-style-type: none"> • A harminc évnél fiatalabbnál a nagykockázatú HPV-DNS vizsgálatával a CIN, méhnyakrák biztosabban fedezhető fel, mint a hagyományos sejtvizsgálattal. • A 30 éves kornál idősebbek körében a szokványos sejtkenetszűrés kiegészíthető a HPV-DNS meghatározásával, ha a szűrést három vagy több évenként végzik. • Az irodalmi adatok túlnyomó része az önálló HPV-szűrést megfelelőnek ítéli, amely helyettesítheti a sejtkenetvizsgálatot. A HPV-szűrés módjának, részleteinek meghatározásához viszont további vizsgálatok, bizonyító tanulmányok szükségesek. Csupán annyi bizonyos, hogy a szűréseket 25 éves kor előtt kell elkezdeni. A ma is érvényes előírás szerint a szűrés 3 évvel az első közösülés után, de legkésőbb 21 éves korban kezdődik. • Ha a sejtvizsgálat és a HPV-DNS-meghatározás is negatív, a szűréseket elegendő 3-5 évenként ismétetni.
Európai irányelvek	Alapvetően megegyeznek az amerikaiakkal. Némi különbség azonban fellelhető: nevezetesen az első szűrést 25-30 éves korban javasolják, és hangsúlyozzák, hogy idősebbek gyakori szűrése nem indokolt, inkább ártalmas, mert felesleges aggodalmat szül. Miután az együttes sejtkenet- és HPV-vizsgálat negatív előrejelző értéke 99-100%, ha mindkettő negatív, elvileg a következő szűrést elég 8-10 év múlva végezni. A gyakorlatban azonban valószínű, hogy a nemzeti szűrőprogramok 3-5 évnél hosszabb időtartamot ilyen esetekben sem fogadnak el.
A hazai előírások (Nemzeti Népegészségügyi Program)	<p>A hazai szűrés a sejtvizsgálatra alapozott, ezt a kolposzkópia csak kiegészíti, de a kolposzkópia – a népegészségügyi előírás meghatározása szerint – nem önálló szűrő módszer. Az elsődleges HPV-szűrést a hazai előírás nem szorgalmazza: „A humán papillomavírus (HPV) meghatározása önmagában nem szűrővizsgálati módszer; a klinikai, kolposzkópos, citológiai és szövettani vizsgálatokkal kombinálva, megfelelő indikációk esetén hasznos része a szűrővizsgálatot követő tisztázó diagnosztikai eljárásoknak.” A HPV-DNS meghatározását csak az ún. határeset keneteknél (P3, ASCUS, AGUS; l. lejjebb) támogatják.</p> <p>A sejtkenet vétele háromévenként javasolt a 25-65 éves korosztályban; a fiatalabbak, idősebbek szűrése már nem indokolt. „A citológiai leletben foglaltak alapján negatív eredménnyel végződő sejtvizsgálat esetén is klinikailag indokolt lehet további tennivalók elvégzése. Éspedig: ajánlatos a kenetvizsgálatot 1 év elteltével megismételni, ha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a vizsgált személyt előzőleg valamilyen kóros hámelváltozás (CIN) miatt már kezelték, • vagy, ha a méhnyakrák keletkezésének valamilyen ismert rizikó tényezője fennáll (például több szexuális partner, szexuális úton terjedő betegség, humán papillomavírus (HPV) fertőzés), • ha a lelet ugyan nem kelt gyanút kóros hámelváltozásra, de a sejtkep gyulladásra utal (beleértve a HSV fertőzést is), az asszony vagy szexuális partnerének gyulladást elleni kezelése után 1 évvel ismételt vizsgálat javasolt. Ha a gyulladás tartósan fennáll, kolposzkópos ellenőrzés is indokolt. • ha a sejtkep atrófiás jellegű, a beteget hormonpótlásos kezelésre kell utalni; a kezelés után – kolposzkópos ellenőrzéstől függően – ismételt citológiai vizsgálat ajánlatos akkor, ha az atrófia tartósan fennmarad; ha az atrófia a hormonkezelés hatására javul, a citológiai vizsgálatot 3 év múlva kell megismételni.”

viszonyítva, különösen a fiatal nőknél a HPV-fertőzés gyakorisága miatt. Ez azt jelenti, hogy a vírus ugyan jelen van, de nem idézett elő CIN-t; a CIN vonatkozásában a vizsgálat tehát tévesen pozitív, ami miatt felesleges kiegészítő vizsgálatokat – beutalás kolposzkópiára, mintavétel stb. – és kezeléseket végezhetnek.

Minél többször pozitív a HPV-vizsgálat ugyanarra a nagykockázatú HPV-fajtára, annál nagyobb a valószínűsége a CIN kialakulásának, ami megint a tartós HPV-fertőzés és a CIN szoros kapcsolatára utal.

A megmaradó HPV-fertőzésre ismételt HPV-meghatározásokból következtethetünk. A HPV-vizsgálat ismétlésénél vegyük figyelembe az átmeneti HPV-fertőzések szokásos időtartamát (6-18 hónap). A HPV-pozitív nőknek csak nagyon kis hányadánál találjuk ugyanazt a HPV-fajtát a következő HPV-DNS-vizsgálatnál.

Mérsékelt sejteltéréseket (koilocyták, kisebb mageltérések stb.), CIN-t vagy CIN-szerű szöveti átalakulásokat a kiskockázatú HPV-k is előidézhetnek. A HPV-meghatározás ilyenkor is útbaigazít.

A HPV-szűrés és a szokásos sejtvizsgálatok egymást jól kiegészítik: a HPV-vizsgálat érzékenyebb – a CIN-t jobban jelzi – és negatív előrejelző értéke nagyszerű, a sejtkenetek vizsgálatának viszont a specificitása és a pozitív előrejelző értéke nagyobb. A negatív Pap-kenetek csoportjában átlagosan 4-5%-ban (1-17%)

fordul elő daganatkeltő HPV, a gyakoriság az életkorral arányos (32). *Cibas és munkatársai* (32) azoknál a nőknél, akiknél a számítógéppel elemzett vékonyréteg sejtvizsgálat negatív volt, daganatkeltő HPV-t a 30-35 éveseknél 6,7, a 36-45 éveseknél 2,6-3,9%-ban mutattak ki HC2-módszerrel. A HPV-pozitívok aránya tehát meglehetősen alacsony, ami megkérdőjelezi a HPV-szűrés hasznosságát. *Van der Graaf és munkatársainak* (33) vizsgálatában CIN3/kezdeti méhnyakrákban szenvedők 2-12 évvel korábbi negatív keneteiben a HPV 71%-ban volt pozitív, míg az ellenőrző csoportban – akiknél nem fejlődött ki CIN – csak 11%-ban.

MOLEKULÁRIS JELZŐK A molekuláris jelzők (biomarkerek) valamilyen betegség kialakulásának valószínűségét, az egyén hajlámát mutatják, elősegítik a betegség kialakulásának megértését, utalnak a kórlefolásra, azaz kórjóslati tényezőkre (prognosztikai faktorok), és némely betegség szűrésére is alkalmazhatók.

A molekuláris jelzők javarészt fehérjék, a rákos átalakulásban, a rákelőző állapotok létrejöttében résztvevő, sejt- vagy vírusfehérjék.

HÁTÉRADATOK Jól ismert, hogy a CIN-ek zöme visszafejlődik, sőt még a súlyosabb formáknak (CIN3/CIS) is csak kisebb hányada alakul burjánzó, az alaphártyát áttörő (invazív) rákká. Sajnos még nem tudjuk meghatározni, melyik CIN halad előre, és válik rákká, illetve közülük melyeket győz le a szervezet, az immunrendszer. Következésképpen a CIN természetére utaló biológiai jelző – molekuláris jelző –, melynek segítségével

következtethetünk az elváltozás kórlefolyására, klinikailag is fölöttébb hasznos. Az ilyenek lehetővé tennék, hogy a méhnyakrák szűréssel kiemelt pozitív esetek közül külön válasszuk a további vizsgálatokat, kezeléseket igénylőket, illetve azokat, akiket elegendő csak megfigyelni, ellenőrizni.

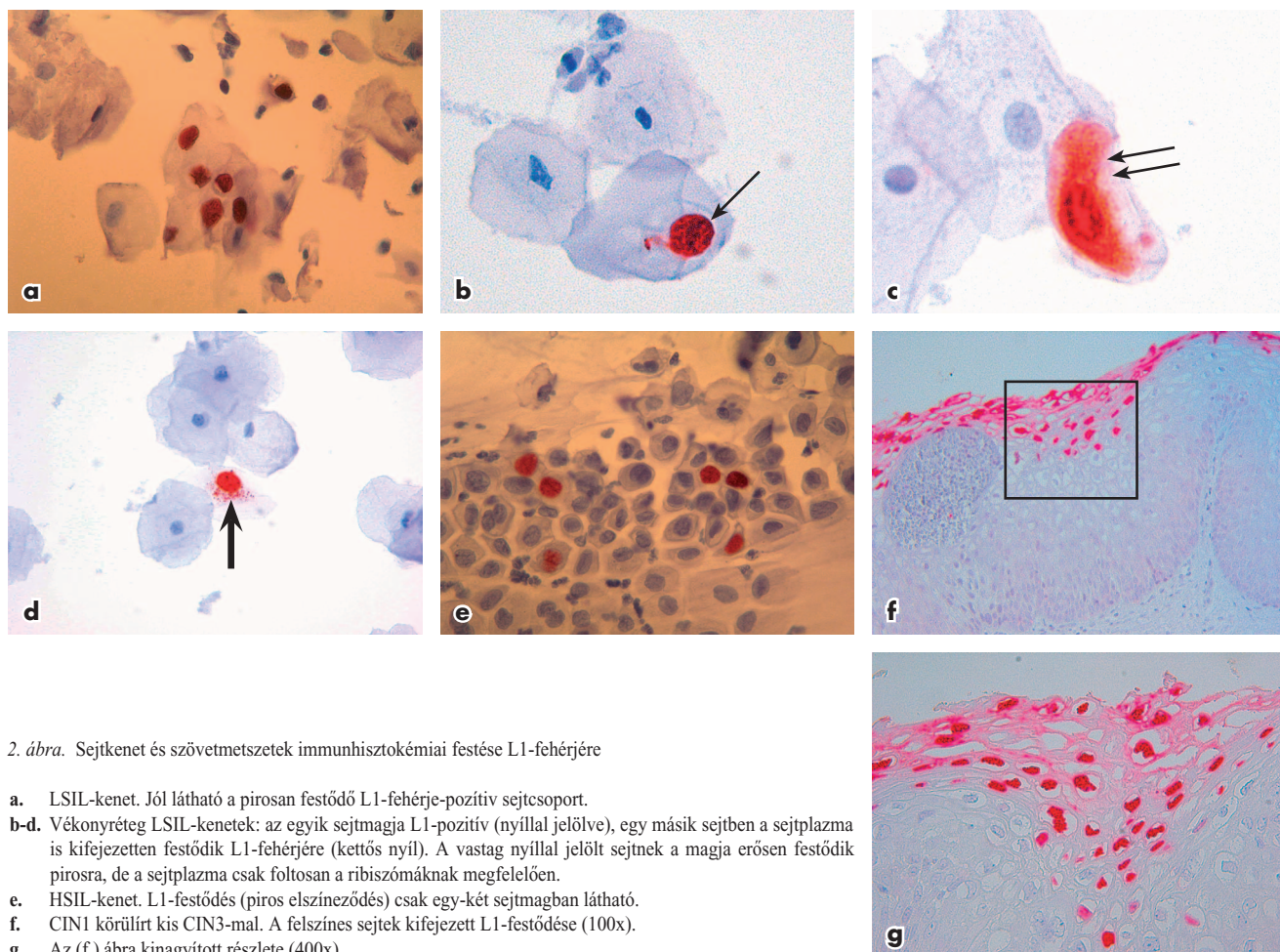
A molekuláris szintű kutatások hihetetlen fejlődésének köszönhetően a rákképződés (carcinogenesis) molekuláris összefüggéseit kezdjük megismerni: egyre több gén és az általuk kódolt fehérjék rendeltetésére derül fény. Az is tisztázódott, hogy a rákképződésben résztvevő fehérjék többsége élettani körülmények között a szervezetben nem keletkezik, vagyis kóros fehérjék. Mivel az efféle fehérjék csak a betegségekben, a kóros átalakulások alatt képződnek, vizsgálatukkal kórismézhetjük az adott betegséget, és alkalmazhatók az elváltozás szűrésére is.

A molekuláris jelzőkkel végzett szűrés a betegségek felismerésének új formája, lényegileg különbözik a sejt- és szövetalváltozásokon alapuló sejtvizsgálattól és kolposzkópiától, és a betegséget okozó vírus DNS-ét – azaz a kórokozót – kimutató HPV-szűréstől is. A módszerrel a rákelőző sejtátalakulások létrejöttében résztvevő fehérje molekulákat – kóros fehérjéket – mutatjuk ki, és mivel ezek csak akkor találhatók, ha a CIN stb. már kialakult, jelenlétük rákelőző állapotot igazol.

A molekuláris jelzők vizsgálatának gyakorlati jelentősége messze menően tisztázatlan, a ma kutatásának egyik legjelentősebb területe. Azt sem tudjuk, hogy ez a vizsgálati módszer miként és mennyire alkalmazható a méhnyakrák szűrésében, jóllehet nap, mint nap újabb és újabb tanulmányok jelennek meg. Elméletileg megbízhatóbb, fajlagosabb, mint a HPV-szűrés vagy a sejtek alaki elváltozásait vizsgáló módszerek.

FONTOSABB IRODALMI VONATKOZÁSOK A lehetséges molekuláris jelzőket évtizedek óta kutatják, az utóbbi időben biztató eredmények is születtek. Kiterjedt kutatásokat végeztek az E6-E7 fehérjékkel, mint molekuláris jelzőkkel, de az eredmények gyakorlati jelentősége még nehezen ítékelhető meg. Az L1-fehérje és a p16^{INK4/A}-fehérje vizsgálata azonban már a klinikai gyakorlatba is kezd beépülni:

L1-FEHÉRJE Az L1-fehérje a HPV-vel fertőzött laphám felszínes sejtjeiben képződik. Jellegzetes sejtmagfehérje, a magban épül össze a vírus-DNS-sel, s képezi a vírusburkot. Az L1-fehérjéket a riboszómák képezik, a sejtplazmából azonban gyorsan bejutnak a sejtmagba. Immunszövettanilag magfestéssel mutathatók ki: a magokban az L1-fehérjék vörösre festődnek, de néha a sejtplazmában, a riboszómáknak megfelelően is látható festődés (2. ábra).



2. ábra. Sejtkenet és szövetszövetek immunhisztokémiai festése L1-fehérjére

- a. LSIL-kenet. Jól látható a pirosan festődő L1-fehérje-pozitív sejtcsoport.
- b-d. Vékonyréteg LSIL-kenetek: az egyik sejtmagja L1-pozitív (nyíllal jelölve), egy másik sejtben a sejtplazma is kifejezetten festődik L1-fehérjére (kettős nyíl). A vastag nyíllal jelölt sejtnek a magja erősen festődik pirosra, de a sejtplazma csak foltosan a riboszómáknak megfelelően.
- e. HSIL-kenet. L1-festődés (piros elszíneződés) csak egy-két sejtmagban látható.
- f. CIN1 körülírt kis CIN3-mal. A felszínes sejtek kifejezett L1-festődése (100x).
- g. Az (f.) ábra kinagyított részlete (400x).

A legtöbb LSIL-kenetben az L1-fehérje kimutatható, a HSIL-kenetek többségében azonban nem (34). A CIN1-ek ~30%-a L1-pozitív, ezek 70%-a visszafejlődik. Ezzel ellentétben L1-negatív CIN1-nek legfeljebb egyharmada tűnik el. Általánosságban megállapítható, hogy az L1-fehérje-pozitív CIN sokkal gyakrabban fejlődik vissza, mint az L1-fehérje-negatív (35). Magyarázata nem teljesen ismert, legvalószínűbb az L1-fehérjék átíróadási folyamatának zavara a CIN-sejtekben. A HPV-fertőzött laphámban ugyanis a felszínes hámsejtek kialakulásával párhuzamosan átíróadási tényezők lépnek működésbe, indítják el az L1-fehérjék képződését. CIN-ben a hámsejtek érése, átalakulása elmarad, s ezért az L1-képződés (átíróadás) is károsul.

Az L1-fehérje antigénje a szervezet immunválaszának – a sejt immunvédekezés beindulásának – legfontosabb kiváltója. Az L1-antigén hiányában a T-sejtek képződése visszafogott, ami kedvez a CIN előrehaladásának, rákká alakulásának. Az ellenanyag képződése összefügg a T-sejtekkel: ha kevés T-sejt keletkezik, az ellenanyag-termelés is csekély. A HPV-ellenanyag fontos a külső és belső HPV-újrafertőzés kivédésében. Az L1-fehérje immunhisztológiai kimutatása (2. ábra) ilyenformán a CIN biológiájának, kórjóslatának jó mutatója: az L1-fehérje-negatív CIN kórjósolata kedvezőtlenebb.

p16^{INK4/A}-FEHÉRJE Az E7-pRb kapcsolódásakor a pRb-nek a p16^{INK4/A}-t fékező hatása nem érvényesül. Következésképpen a p16^{INK4/A} azokban a HPV-fertőzött, osztódó sejtekben, amelyekben az E7-fehérje a pRb működését meggátolta, nagy mennyiségben felszaporodik (36). Lényeges, hogy a p16^{INK4/A} csak az osztódó sejtekben fejeződik ki fokozott mennyiségben, a szabályosan átalakult köztes és felszínes sejtekben a HPV-fertőzés ellenére sem. Az ép, osztódó alap- és parabasalis sejtekben a p16^{INK4/A} nem képződik nagyobb mennyiségben. A p16^{INK4/A} vizsgálattal tehát következtethetünk

A p16^{INK4/A} csak az osztódó HPV-fertőzött sejtekben, vagyis a CIN-sejtekben szaporodik fel kóros mennyiségben.

az E7-pRb kapcsolódására, következményes sejtosztódásra, a kóros sejtek kialakulására és felszaporodására. A p16^{INK4/A} tehát a CIN-sejtek mutatója. A p16^{INK4/A}-képződés a CIN minden esetében – CIN1-nél is –, ha HPV-fertőzés okozza, jelentősen fokozott.

A p16^{INK4/A} fokozott képződésének kimutatása viszonylag egyszerű sejt- és szöveti mintákban egyaránt, és immunhisztokémiai módszerekkel is végezhető. A vizsgálat gyakorlati jelentőségű: mindenekelőtt, mert a HPV-fertőzés egyik súlyos következményére, a CIN-sejtek kialakulására utal. A p16^{INK4/A}-pozitivitás azt jelenti, hogy a beteg nagy kockázatú HPV-vel fertőzött, és legalább a rákelelő állapot is kialakult már.

GYAKORLATI KÖVETKEZTETÉSEK, MEGGONDOLÁSOK A molekuláris jelzők gyakorlati alkalmazásának egyik lehetséges visszaja az „egyoldali” alkalmazás: az a veszély, hogy a kockázatú – a

jelző szerint a minden bizonnyal visszafejlődő – CIN eseteket, megfigyelés helyett, tovább vizsgálják, kezelik, a nagy kockázatúakat meg a szokásosnál még határozottabban. Ha effajta fonák helyzet ki is alakul, idővel biztosan rendeződik.

ÖSSZEZÉS A eddigi megfigyelések, tanulmányok arra utalnak, hogy a molekuláris jelzők a rákelelő állapotok biológiai viselkedésének előrejelzésére, a CIN kórlefordulására, megbízhatóbban alkalmazhatók, mint szűrésre. Mégis, a szűrésnek ez a merőben új módja előbb-utóbb a gyakorlatban is meghatározó lesz, de további népszerűség tanulmányok szükségesegek.

A POZITÍV SEJTLELET A betegségre utaló vagy betegséget gyanító sejtszűrési eredményeket három csoportra oszthatjuk: a) az ún. határeset eredmények; b) enyhe CIN-re utaló sejtkenetek, és c) súlyos elváltozásokat jelző sejteltérések. Az első két csoportot gyakorta együtt tárgyalják, egybeveszik.

AZ ÚN. HATÁRESET SEJTKENETEK A Bethesda beosztás szerint az ASCUS- (ASC-US) és – bizonyos mértékig – a LSIL-kenetek klinikai értelmezése, gyakorlati jelentősége nem nyilvánvaló. Ezért nevezzük ezeket a sejtkepeket „határeset” sejtkeneteknek (borderline smear/cytology). A Papanicolaou-beosztás szerinti P3-as sejtkenetek (equivocal cytology) tartoznak ebbe a csoportba. A határeset kenetek egyik buktatója véleményezésének bizonytalansága, a véleményezők közötti különbség, sőt egyazon sejtanalízis alkalmankénti különböző véleménye.

Az ilyen kenetek az összes sejtvizsgálat 5-10%-át teszik ki, vagyis meglehetősen gyakoriak, következésképpen jelentős teherterítelt képeznek. Háttérükben átlagosan 10-20%-ban fordul elő súlyos CIN, illetve CIN2+ kialakulásával a kenetet követő egy-két évben 6-15%-ban számolhatunk (37-39), további teendők tehát szükségesek.

A veszély felmérésének jobb megítélése végett az ASCUS-keneteket alcsoportokra osztották: AFR (CIN előfordulása 9-11%, nagy kockázatú HPV-pozitivitás 9-20%), AFS (CIN előfordulása 15-37%, nagy kockázatú HPV-pozitivitás 18-45%), ANOS (nagy kockázatú HPV-pozitivitás 6%) (37). Az AFHS-csoportban a súlyos CIN és a nagy kockázatú HPV előfordulása lényegesen gyakoribb, mint a többiben; az ilyen sejtani vélemény viszonylag ritka, az ASCUS-kenetek 5%-ában fordul elő. Az AFLS-csoport sejtani meghatározói nagyon hasonlóak az LSIL-csoporthoz, a HPV-DNS gyakoriság is legalább 40%. Az ANOS-csoportot a bizonytalansága jellemzi.

A kezelő orvos feladatait a nyugati féltekén nemzetközi irányelvek határozzák meg. Hagyományosan, ha a sejtvizsgálat eredménye nem egyértelmű, vagy valamilyen kezelést követő ismételt határeset vagy súlyosabb kenetvizsgálati eredmény után, az érintett nőket azonnal kolposzkópiára utalják. Mivel az ilyen kenetek gyakoriak, túl sok kolposzkópos vizsgálatot végeznek, s többségükben eltérést nem találnak. A felesleges ismétlések és kolposzkópiára irányítás elkerülésére legújabb

a gyakorlati teendők közé a HPV-DNS meghatározását is beépítették, mindenekelőtt, mert nagykockázatú HPV vizsgálattal biztosabban eldönthető, hogy van-e CIN vagy nincs, illetve, hogy számolnunk kell-e a CIN kialakulásával, mint az ismételt sejtkenetvizsgálattal (40). Magyarázat: a nagykockázatú HPV-pozitivitás érzékenyebben jelzi a CIN-t, mint a citológia; a HPV-negativitás előjelező értéke pedig megközelítőleg 100%. A határeset kenetknél a European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening az azonnali HPV-DNS meghatározásának elvégzését javasolja. Ha a HPV-vizsgálat negatív, az érintett nők megnyugtathatók, a CIN nagy biztonsággal kizárható, további vizsgálat, beavatkozás nem szükséges, elegendő a sejtvizsgálatot egy év múlva megismételni. A nagykockázatú HPV kimutatása viszont CIN2/3 fennállását valószínűsíti. Ha a határeset kenet mellett a kolposzkópia eredménye is bizonytalan, a HPV-meghatározás biztosabban jelzi a CIN2+ elváltozásokat, mint az ismételt kenetvizsgálatok. A HPV-meghatározás érzékenysége ebben a helyzetben 83-100%, de a fajlagossága a sejtvizsgálaténál kisebb.

IRÁNYELVEK Ha a szűrési eredmény bizonytalan (határeset kenetek) további vizsgálatok kívánatosak.

Elviekben három lehetőség van: a nagykockázatú HPV-DNS vizsgálata, a sejtkenetvétel ismétlése és az azonnali kolposzkópia. Miután a kolposzkópia számos esetben szükségtelen, az azonnali kolposzkópiát, mint lehetőséget, az irányelvekbe nem is építették bele. Egyre nagyobb a tábor a HPV-DNS-meghatározás szószólóinak, kiváltképp, ha vékonyréteg kenetvizsgálatot végeztünk. Hagyományosan vett ASCUS-kenet után tanácsos a kenetvizsgálatot folyadékalapú módszerrel ismételni. *Schiffman és munkatársai* (41) szerint az ASCUS-kenetek közel felében valamelyik nagykockázatú HPV-fajta kimutatható, más vizsgálatokban ez az arány jóval kisebb volt (37).

Ha az ASCUS mellett parabasal, basalis sejtek fordulnak elő, a kenetvétel ismétlése előtt végezzünk hüvelyi ösztrogénkezelést. Ha az ASCUS gyulladással társul, az ellenőrző kenetet a gyulladás eredményes kezelése után vegyük. A várandósság a javasolt irányelveket nem változtatja meg.

A nemzetközileg elterjedt gyakorlatot az ún. ASCCP- (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) irányelvek határozzák meg. Az ASCCP 2001-ben összehívott egy – különböző szakterületeket és földrajzi övezeteket képviselő – szakértői csoportot (consensus meeting) a szakmai irányelvek, bizonyítékokra alapozott megfogalmazására. Jóllehet, a javaslatok többsége valóban bizonyítékokon nyugszik, nem mindegyik lépéshez volt elég megfigyelés, bizonyíték; ezeket egyetértés szerint dolgozták ki. Az új útmutató összeállítását a HPV-vizsgálatok beépítése indokolta. Az európai irányelvek nagyon hasonlóak. Az irányelvábrák az ASCCP által megfogalmazott javaslatokat mutatják, de az európai irányelvek esetleges eltéréseit is jelölöm. Az ASCCP a határeset keneteket két csoportra osztotta súlyosság szerint: ASC-US és ASC-H.

Az ASC-nál javasolt ASCCP-irányelveket a 3a-c. ábrák szemléltetik. A HPV-meghatározás ezekben az esetekben sokkal jutányosabb, mint az ismételt sejtkenetvizsgálat vagy az azonnali kolposzkópiai (42). Még fontosabb, hogy a HPV-vizsgálattal a határeset kenetknél is biztosabban fedezhetjük fel a súlyos CIN-t, mint az ismételt sejtvizsgálat. Ez utóbbi is lehet hamisan negatív. ASC-US kenetknél a CIN2/3 valószínűsége 5-17%, ASC-H kenetknél 24-94%, de a rák lehetősége elhanyagolható (4). A változókör után az ASC-kenetnél a CIN2/3 esélye jóval kisebb, mint ivarérett korú nőknél.

AZ ENYHE CIN-RE UTALÓ SEJTKENETEK (LSIL) Az LSIL-kenet gyakorisága átlagosan ~2%, de kifejezetten fertőzött népességben akár 8% is lehet (43).

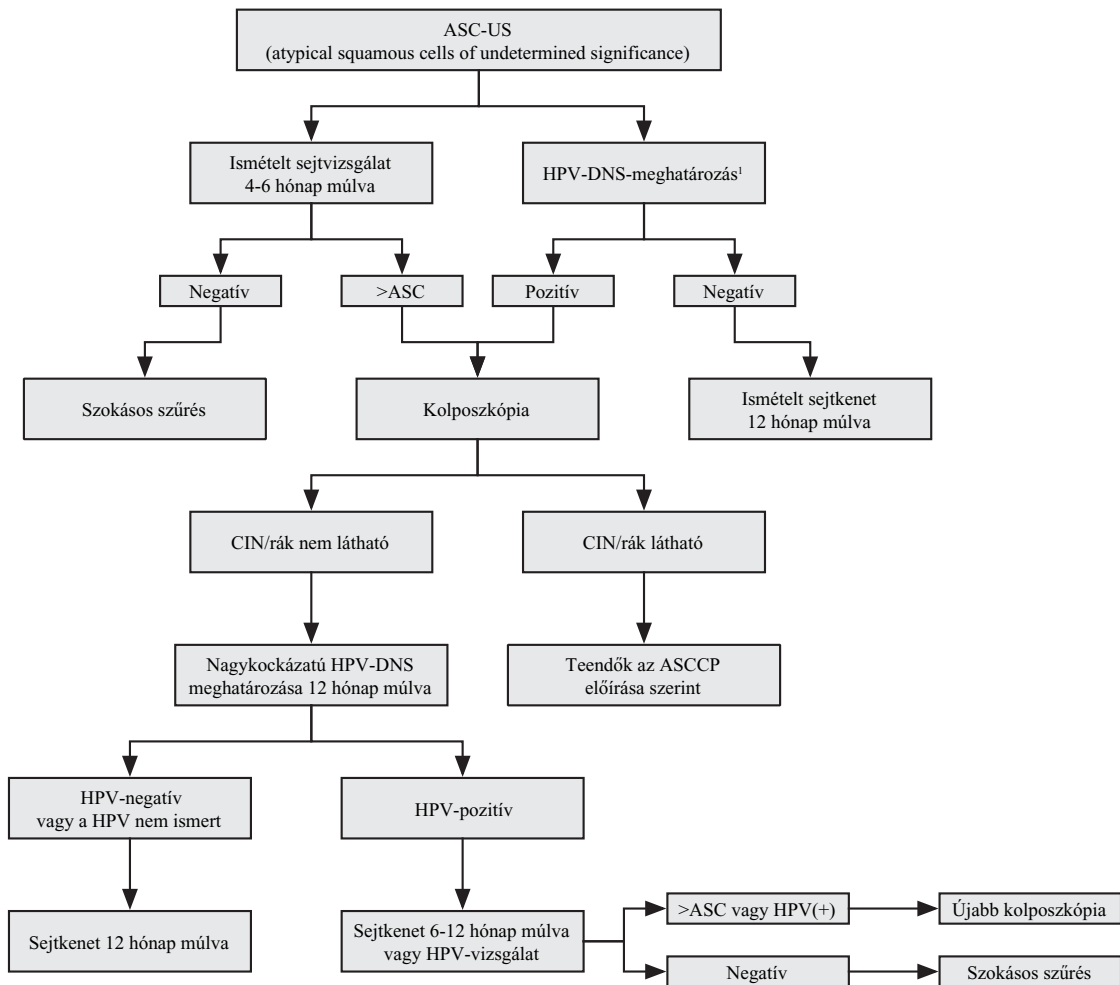
Az LSIL-kenetekben a nagykockázatú HPV-DNS nagyjából 80%-ban mutatható ki 35 évnél fiatalabbaknál és 40%-ban a 35 év feletiekben (12, 37, 44). Az ASCCP-irányelvekben (4a-c. ábrák) a HPV-meghatározás nem szerepel, mert nagyon gyakori a pozitív lelet. Ennek ellenére 35 évnél idősebbeknél egyes szerzők javasolják (37, 44). Úgy vélik, hogy ha a HPV-meghatározás negatív, biztonságos és elegendő, ha csak a HPV-meghatározást ismétljük 12 hónap múlva.

A súlyos CIN-re vonatkoztatva a HPV-meghatározás érzékenysége LSIL-kenetknél 95, de fajlagossága csak 33% (45). Az ismételt sejtvizsgálat szenzitivitása 92%, fajlagossága 45%: az álpozitív kenetek száma tehát még az ismétléskor is sok.

Az LSIL-kenetek hátterében CIN2/3 15-30%-ban (CIN2 17%, CIN3 12%) várható (46). Következésképpen a kolposzkópia 70-80%-ban negatív, mégis előnyös, mert a sejtkenetek folyamatos ismétlését a nők megunhatják, meg kellemetlen is, és nem mennek ellenőrzésre, ezért az esetleg kialakuló méhnyakrák felismerése késhet. Óvatosság a kolposzkópiánál is kívánatos, mert a kolposzkópia, még ha megfelelő is, az LSIL hátterében meghúzódó CIN-t sokszor – egyik tanulmányban 47%-ban – nem fed fel (4, 12). Magyarázata nem világos.

Mintavétel a nyakcsatornából mindig tanácsos. Azonnali hurok- vagy kúpkimetszés nem indokolt. A mérsékelt kóros hámlévaltozások (dysplasiák) fele 2 éven belül gyógyul, 10 éven belül pedig közel 85-90%-uk tűnik el, és csak töredékükből (0,1%) keletkezik rák 24 hónapon belül, de tíz év alatt is csak 0,4%-uk alakul méhnyakrákká (47). Daganatkeltő HPV-pozitív betegeknek kevesebb CIN fejlődik vissza és lassabban, illetve több válik súlyosabbá és gyorsabban, mint a HPV-negatívoknál (48).

SÚLYOS CIN-RE UTALÓ SEJTKENETEK (HSIL) Az efféle kenetek aránya a fejlett országokban kevesebb mint 1%. Az érintettek 70-80%-ában CIN2/3-at, 1-2%-ukban már rákot kórismézhetünk. A HSIL-esetek 1,5%-a alakul rákká, 35%-uk viszont mérséklődik két év alatt (38). A súlyos CIN lehetőségére akkor is gondoljunk, ha a szöveti mintavétel negatív vagy CIN1: az ilyen bete-



3a. ábra. Határeset sejtkenetek: teendők az ASCCP-irányelvek szerint. A kenetben egyértelműen nem meghatározható laphámsejt-elváltozások láthatók ivarérett korú nőknél. Az ábra kétféle kiindulási lehetőséget is bemutat: kenetismétlés 4-6 hónap múlva és az azonnali HPV-vizsgálat. Újabban az egyidejű HPV-DNS meghatározását részesítik előnyben, ha a vizsgálatra lehetőség van. Ha a nagykockázatú HPV kimutatható, vagy az ismételt kenetvizsgálat nem negatív, kolposzkópia szükséges. Ha a HPV-DNS-meghatározás negatív, célszerű egy év múlva a sejtkenetvizsgálatot megismételni. Ha az ismételt sejtvizsgálat eredménye negatív, a szokásos módon folytatjuk a szűrést. Az európai irányelvek szerint javasolt hat hónappal később még egy kenetvételt (második ismételt sejtvizsgálat) és csak, ha ez is negatív, akkor térünk vissza a szokásos szűrési menetre. • ¹ Különösen, ha a kenetvétellel egyidejűleg HPV-mintát is vettünk. ASC atypical squamous cells; >ASC ASC vagy súlyosabb elváltozás

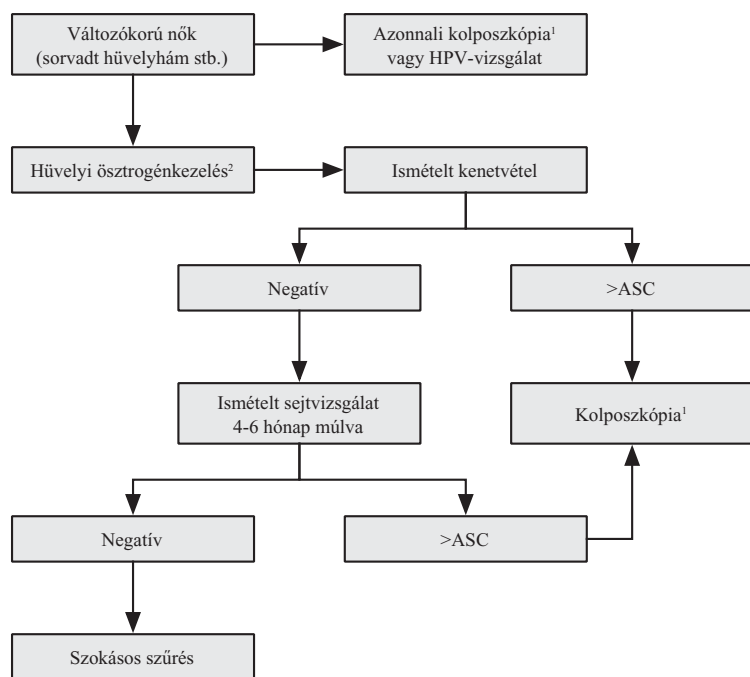
gek legalább egyharmadában a további vizsgálatok CIN2/3-at fedeznek fel. HSIL-kenetknél a HPV-fertőzöttség a 90%-ot is meghaladhatja, csaknem mindegyik beteg HPV-pozitív. Az ASCCP-irányelvek szerinti teendőket az 5. ábra foglalja össze.

KÓROS MIRIGYHÁMSEJTEK A KENETBEN A mirigyhámsejtek kóros elváltozásai sokkal ritkábbak, mint a laphámsejteké. Ezeket a Bethesda-beosztásban AGC-vel (atypical glandular cells) jelölik. Lényeges, hogy a sejttenész a leletében határozottan írja le, hogy kóros méhnyálkahártya vagy nyakcsatornasejteket lát-e, avagy, ha a megkülönböztetés nem lehetséges (AGC-NOS), ezt tudassa.

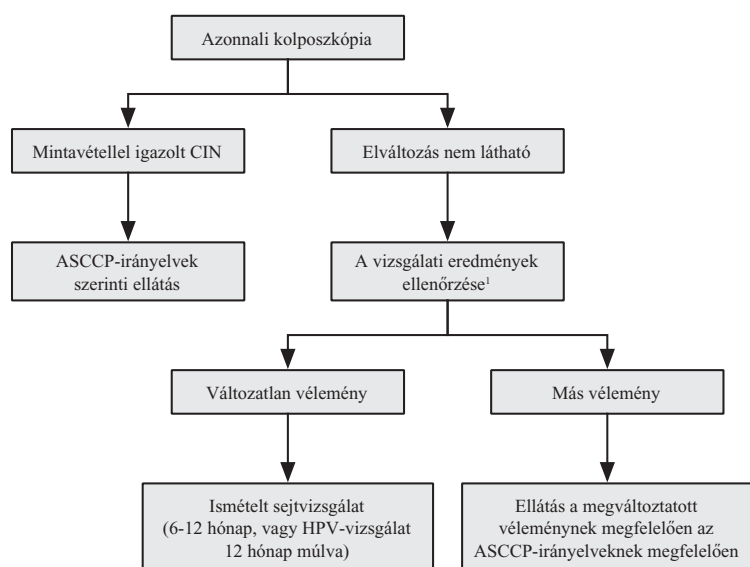
Ebben a csoportban a rák veszélye nagyobb, mint az ASCUS-esetekben: CIN 9-50%-ban, AIS (in situ mirigyrák) 0-8%-ban, mirigyrák 1-9%-ban fordul elő. AIS-kenetnél a veszély még

nagyobb: in situ rák 50-70, kialakult rák 40%-ban lehet a háttérben. A kóros mirigyhám mellett az esetek felében CIN is előfordul, amely nem módosítja az ellátást. A betegségek formája az életkortól is függ: a fiatalabbaknál a nyakcsatorna elváltozásai (CIN2/3, AIS), a változókor után viszont a méhnyálkahártya kóros átalakulásai a gyakoriak. Ne felejtjük, hogy kivételesen a kóros mirigyhámsejtek a méhkürtből vagy éppen a petefészekből is származhatnak.

Nem ritka, hogy a betegség a nyakcsatornában zajlik, a méhnyak látható felszíne ép. Ilyenkor a kolposzkópia negatív; általában nem megfelelőnek (unsatisfactory colposcopic findings) véleményezzük. Sokszor a méhnyakcsatornából vett minta (sejtminta vagy kaparék) sem tájékoztató, nem fedi fel a kóros folyamatot. A HPV-meghatározás jelentősége nem tisztázott. Az ASCCP-irányelveket a 6. ábra mutatja.



3b. ábra. Határeset sejtkenetek: teendők az ASCCP-irányelvek szerint. ASC-US (különleges körülmények). Nem egyértelműen meghatározható laphámsejt-elváltozások változókorú vagy idősebb nőknél. Két lehetőség van: a) azonnali kolposzkópia vagy daganatkeltő HPV-meghatározás, a továbbiakat ezek eredménye határozza meg; b) újabb kenetvétel hüvelyi ösztrogénkezelés után egy héttel. Az ösztrogénkezelés a nemi szervi sorvadás (atrófia) miatt szükséges. Az európai irányelvek a kenetvétel helyi ösztrogén adását követő megismétlését részesítik előnyben. ¹A továbbiakat a vizsgálat eredménye határozza meg. ²Ha az ösztrogénkezelés nem ellenjavallt. ASC atypical squamous cells; >ASC ASC vagy súlyosabb elváltozás



3c. ábra. Határeset sejtkenetek: teendők az ASCCP-irányelvek szerint. ASC-H (atypical squamous cells: nagyfokozatú SIL nem zárható ki). Ha a kenetvizsgálat nem egyértelmű, de a CIN2/3 lehetősége nem zárható ki, azonnali kolposzkópia szükséges. Az ASC-H viszonylag új fogalom, a hazai gyakorlatban ritka. Ha a kolposzkóppal elváltozás látható, a CIN ellátásának elvei szerint járunk el. Ha nem, a korábbi vizsgálatok eredményeit (sejtvizsgálat, kolposzkópia, esetleges szöveti mintavétel) újra nézzük át, ellenőrizzük. Amennyiben az ellenőrzésnél elnézett elváltozást fedezünk fel, teendőinket annak megfelelően választjuk. Ha nem, ellenőrző sejtkenetvizsgálat 6-12 hónap múlva, vagy HPV-meghatározás 12 hónap elteltével javasolt. • ¹A sejtkenet, a kolposzkópia és a szöveti mintavételek (ha van) ismételt átnézése, értékelése.

EGYÜTTES HPV- ÉS SEJTKENETSZŰRÉS Érdemi klinikai adatok a vékonyréteg sejtkenet és a HPV-DNS együttes vizsgálatára vonatkoznak. A módszert „DNA Pap test”-nek nevezik. Talán a legfontosabb, hogy az együttes szűrés negatív előrejelző értéke megközelíti a 100%-ot, ami elviekben lehetővé teszi a szűrés közötti időtartam meghosszabbítását a szűrés biztonságának kockázatása nélkül, és gyakorlatilag kiküszöböli a hamis negatív eseteket. Más szóval eleget tesz a társadalom elvárásainak (2). A ritkábban végzett szűrések egyrészt gazdaságilag lehetnek kedvezők, az emberi vonatkozásaik (kevesebb orvosi vizsgálat, izgalom stb.) azonban még jelentősebbek.

Tisztázatlan, hogy mi a teendő, ha a sejtvizsgálat nem utal CIN-re, a HPV-meghatározás viszont nagy kockázatú HPV-t igazol. Az irodalmi állásfoglalás még csak körvonalazódik. A megfigyelések szerint, ha a HPV-meghatározás a HPV16/18-DNS-t mutatja ki, a CIN2+ jelenléte sokkal valószínűbb, mint a többi daganatkeltő HPV-DNS-nél. Ennek alapján javasolják, hogy a sejtkenetnegatív, HPV16/18-pozitív betegeket küldjék további vizsgálatokra, például kolposzkópiára, míg a sejtkenetnegatív más típusú daganatkeltő HPV-pozitív beteget elegendő ellenőrizni: 6-12 hónap múlva újabb sejt- és HPV-vizsgálatot végezni. Számítások szerint, ha a sejtkenet negatív, de nagy kockázatú HPV kimutatható, a kóros elváltozások kialakulásának veszélye 1-3 éven belül 25-40%, 4 év után azonban már jóformán nincs kockázat (49).

Egységes ajánlás a kétféle módszer együttes alkalmazásáról még nem született, de javaslatokat már megfogalmaztak (7. ábra) (50).

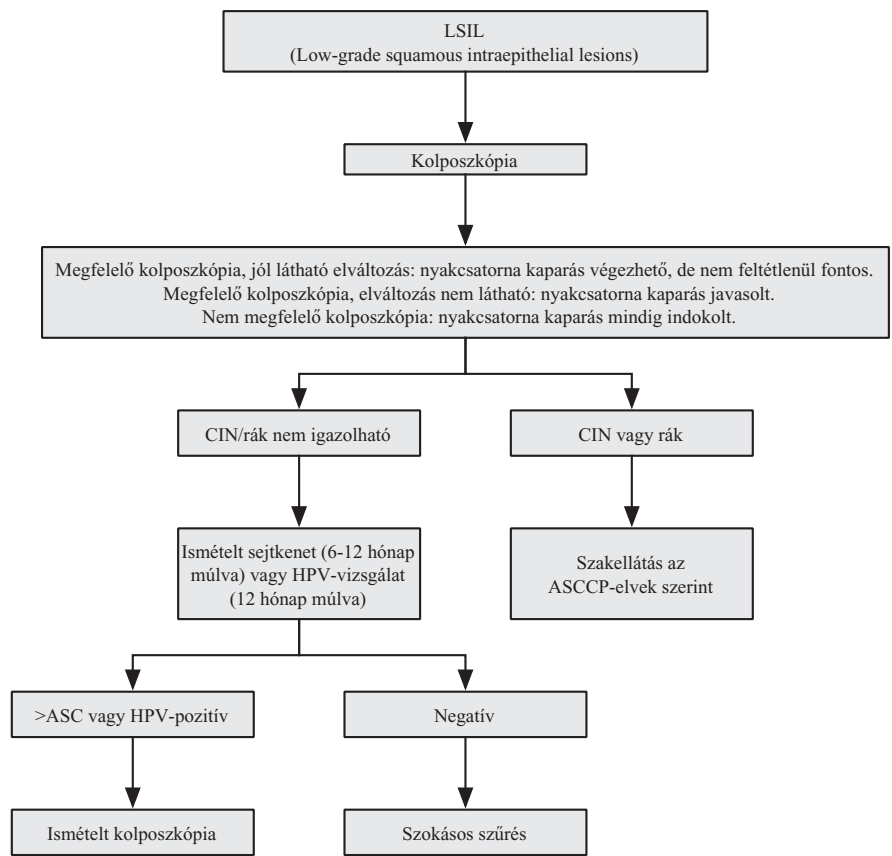
EGYÜTTES SEJT- ÉS KOLPOSZKÓPOS SZŰRÉS Hazánkban több évtizedes múltra tekint vissza a kétféle szűrőmódszer együttes alkalmazása, sőt szakmai előírás is. Ennek ellenére hatékonysága előrettekintő, véletlen beválasztásos vagy más népességi vizsgálatokkal vajmi kevésbé tanulmányozott. Valódi értékét nehéz számszerűsíteni, inkább tapasztalat, résztanulmányok és vonatkoztatások alapján véleményezhetünk. Összegezve a következő megállapítások minden bizonnyal helyénvalók, többé-kevésbé bizonyítottak tekinthetők.

1. A kolposzkópia a CIN felismerésének érzékeny módszere, a sejtnegatív – rejtve maradt – kóros hámelváltozások javarésze a kolposzkóppal felismerhető, még olyankor is, ha az átmeneti sáv teljesen nem látható (nem megfelelő kolposzkópia).

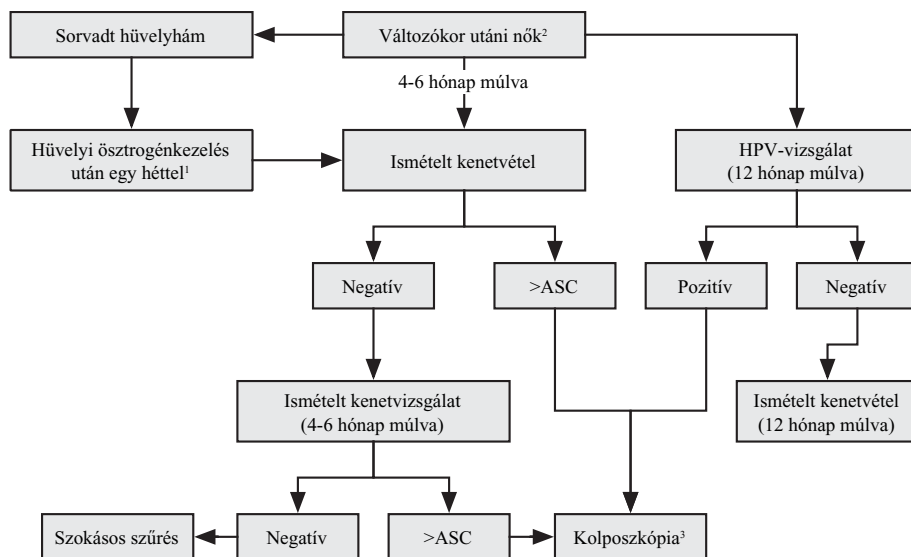
Ha a sejtvizsgálat és a kolposzkópia is negatív, az álnegatív sejtkenetek valószínűsége elenyésző, a nőket biztonsággal tájékoztathatjuk a rák-szűrés negatív eredményéről.

2. A kolposzkópia alacsony fajlagossága, az álpozitív kenetek előfordulása a sejtvizsgálattal fében tartható: sejtnegatív, enyhe fokú kolposzkópiai eltéréseknél csak megfigyelés, szövettani mintavétel nem szükséges. Az ilyen esetekben feltétlen helye van a HPV-meghatározásnak. A részletekre a jövő kutatásai deríthetnek fényt. Elképzelhető, hogy ez lesz a méhnyakrák leghatékonyabb és kifizetődőbb szűrési módszere.

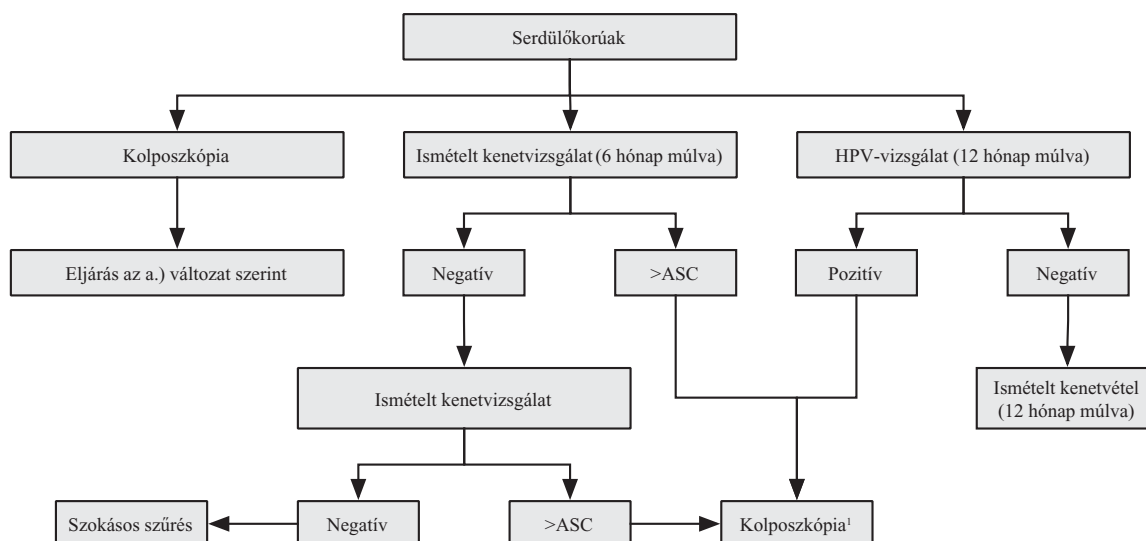
3. A „triage” gyakorlatába beépített HPV-vizsgálatok alapvető célja a kolposzkópos vizsgálatok számának csökkentése, a kolposzkópiára utalás és a társuló kellemetlenségek elkerülése. Például: ASCUS-kenetnél csak azoknál a nőknél javasolnak kolposzkópiát, akiknél a daganatkeltő HPV kimutatható. A nőgyógyászati vizsgálat részeként végzett kolposzkópia gyakorlatában ez a megfontolás fel sem merül, hiszen vizsgálatot minden betegnél végzünk. A HPV-vizsgálat ilyen szándékból tehát szükségtelen.



4a. ábra. Teendők enyhe CIN-re utaló kenetnél az ASCCP előírásainak megfelelően. LSIL-kenetnél az azonnali kolposzkópia és mintavétel a méhnyakból helyénvaló. Ha a kolposzkóppal elváltozást látunk, teendőinket annak megfelelően választjuk. Amennyiben a kolposzkópia negatív, ellenőrző sejtkenetvizsgálatot 6-12 hónap vagy HPV-meghatározást 12 hónap múlva végzünk. Ha az ellenőrző kenet és/vagy HPV-vizsgálat negatív, visszatérhetünk a szokványos szűrésre, de ha ezekben elváltozást állapítunk meg, azoknak megfelelően járunk el. Az európai irányelvek szerint a sejtkenet ismétlése 6 hónaponként is lehetséges az azonnali kolposzkópia helyett, ámbar az utóbbit az európaiak is inkább ajánlják. Két negatív kenet után a szokványos szűrésre visszatérhetünk. Ha az ismételt kenetben ASCUS vagy súlyosabb eltérés látható, azonnali kolposzkópia szükséges. Az elsődleges HPV-meghatározást az európai irányelvek sem javasolják. >ASC ASC vagy súlyosabb elváltozás. Megjegyzés: a vizsgálatok menete módosulhat állapotosoknál, idősebbeknél (sorvadt hüvely) és serdülőkorúaknál.



4b. ábra. Teendők enyhe CIN-re utaló kenetnél az ASCCP előírásainak megfelelően a változókorú vagy idősebb nőknél. Idősebbeknél az első lépés lehet a kenetvizsgálat megismétlése, kiváltépp, ha a sejtek zöme parabazalis sejt (sorvadt hámszövet). Az ismétlés előtt hüvelyi ösztrogénkezelés indokolt, az ismétlést a kezelés befejezése után egy héttel véggezzük. Ha a hám nem sorvadt, elég az ellenőrző kenetet 4-6 hónap elteltével venni. De kezdetjük a kiegészítő vizsgálatokat a daganatkeltő HPV-k meghatározásával: ebben a korcsoportban a HPV-fertőzés már nem mindennapos. • ¹Ha az ösztrogénkezelés nem ellenjavallt. ²Csak azoknál, akiknél a korábbi szűrési eredmények negatívak voltak. ³A további teendőket a kolposzkópos vizsgálat eredménye határozza meg. ASC atypical squamous cells; >ASC ASC vagy súlyosabb elváltozás.



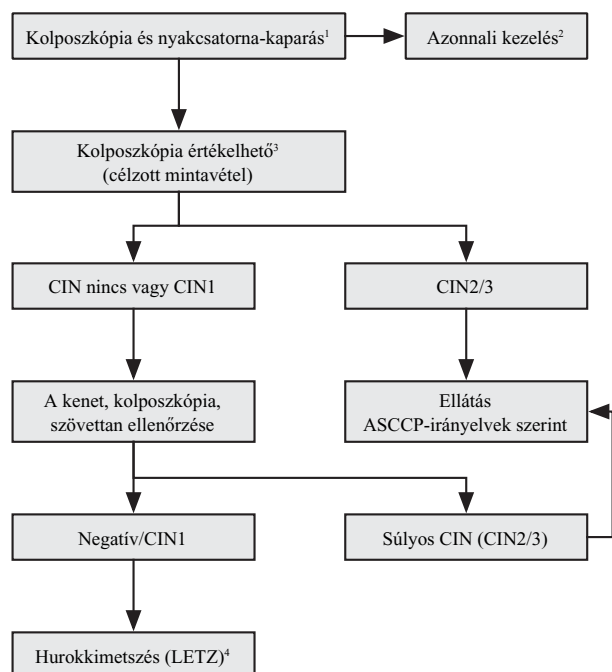
4c. ábra. Teendők enyhe CIN-re utaló kenetnél az ASCCP előírásainak megfelelően serdülőkoriaknál. A serdülőkoriaknál mindhárom lehetőség (kolposzkópia, a sejtkenet ismétlése, HPV-meghatározás) elfogadott. • ¹A további teendőket a kolposzkópiai vizsgálat eredménye határozza meg. ASC atypical squamous cells; >ASC ASC vagy súlyosabb elváltozás.

4. A teendők kóros sejtkenetknél is másként alakulnak, a „triage”-nak nevezett eljárás lényegében nem létezik. Nagy előny az is, hogy a sejtkenet eredményével egy időben már a kolposzkópos vizsgálat eredménye is tudott, a néhány hetes újabb várakozás, szorongás elkerülhető. A további teendőket azonnal meghatározhatjuk.

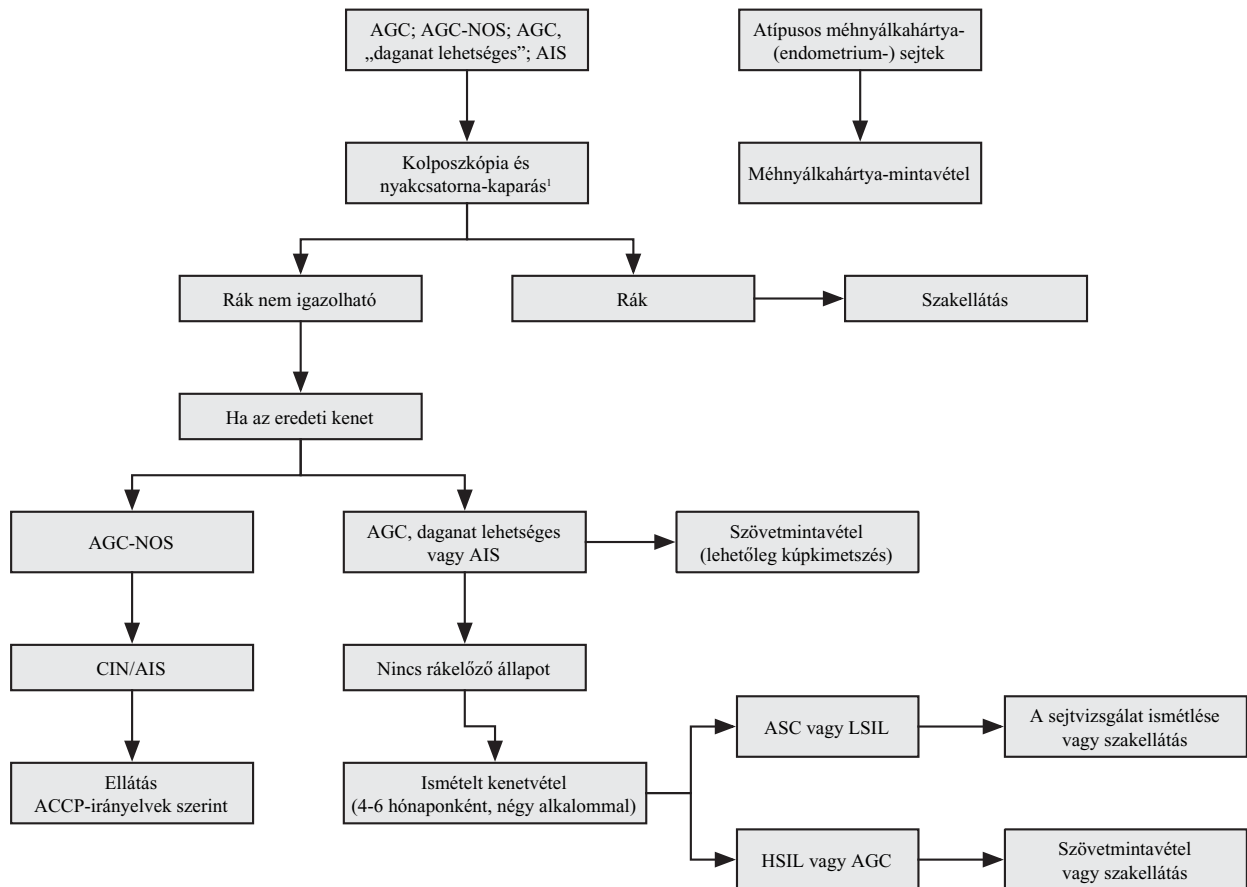
MEGBESZÉLÉS Ámbár a szűrés jól meghatározott fogalom – méhnyakráknál a rákelőző elváltozások és a kezdődő rák felismerését jelenti –, elgondolkodtató, hogy csak a súlyos (CIN3, esetleg CIN2) vagy a CIN1 felismerése is fontos-e. Az utóbbi

nem csak azért kérdéses, mert több mint 90%-ban visszafejlik, hanem mivel gyakorta nem is rákelőző elváltozás következménye, s kezelést sem így, sem úgy nem igényel. Ez a fogalmi bizonytalanság a szűrési eredmények értékelését is zavarja: egyes szerzők az összes CIN-re vonatkoztatják az eredményeket, mások csak a súlyosakra. A közlemények zömében a szerzők elsiklanak a kérdés felett.

A mindennapi orvoslásban a kezelendő CIN felfedezése lényegbevágó, az enyhébb formák legfeljebb csak nagyobb odafigyelést kívánnak. A bökkenő megint a meghatározás bizony-



5. ábra. Súlyos CIN-re (CIN2/3+-ra) utaló sejtváltozások (HSIL)¹. Minden esetben azonnali kolposzkópos vizsgálat és mintavétel a nyakcsatornából végzendő. Ismételt kenetvétel vagy HPV-meghatározás az azonnali kolposzkópia helyett nem elfogadható. Ha az elváltozás kolposzkóppal egyértelmű, vagy a körülmények miatt (például a beteg ellenőrzése bizonytalan), azonnali kezelést végezhetünk, az előzetes mintavételtől eltekinthetünk. Egyébként kolposzkóppal vezérelt mintavétel a szokványos eljárás. Ha a szövettan nem igazol súlyos elváltozást, a vizsgálati leleteket ismételtellenőrizzük, vesszük össze. A sejt- és a szövettanász véleménye különbözhet, a leletek ellenőrzésekor az ellentmondás tisztázódhat. Ha továbbra is ellentmondás van, a hurokkimetszés a legjobb megoldás. Az európai irányelvekben, ha a kolposzkópia nem megfelelő, az egész átmeneti sáv eltávolítása vagy kúpkimetszés javaslata szerepel. A szövettanvétel várandósoknál is javasolt, különben elnézhetjük a méhnyakrákot. A vérzés vagy az állapotosság megszakadásának veszélye nem számottevő. A nyakcsatorna kaparása azonban nem megengedett. A kolposzkópiát, ha nem megfelelő, érdemes 6-12 héttel később megismételni: a várandósság előrehaladásával a méhszáj egyre jobban kifordul, s az egész átmeneti sáv láthatóvá, a kolposzkópos vizsgálat megfelelővé válhat. A súlyos CIN-t a szülés előtt nem kell kezelni, a szülés után hat héttel újabb kolposzkópia és sejtvizsgálat tanácsos. • ¹A javasolt ellátás a várandósoknál, a változókori vagy idősebb nőknél, illetve a serdülőkoriaknál módosulhat. ²Azonnali kezelés elviekben lehetséges, ha az elváltozás egyértelműen látható, ámbár a tévedés nem is olyan ritka. Az eljárás akkor ajánlott, ha a beteg követése, ellenőrzése bizonytalan. ³Ha a kolposzkópia nem értékelhető, a mintavételt többnyire vakon (nem célzottan) végezzük. ⁴Fiatal, még szülni akaró nőknél érdemes a hurokkimetszéssel várni, a műtét esetleges méhnyakat károsító szövődménye miatt. Négy hónaponként újabb kolposzkópia és sejtvizsgálat helyénvaló, de ha a HSIL ismétlődik a hurok- vagy kúpkimetszés elkerülhetetlen. >ASC ASC vagy súlyosabb elváltozás.



6. ábra. Teendők bizonytalanul értékelhető mirigyhámsejtek eseteiben az ASCCP előírásainak megfelelően. Atypical glandular cells (AGC). Ha a gyanús mirigyhámsejtek feltételezhetően méhnyálkahártya eredetűek, az endometrium szövettani vizsgálata elengedhetetlen; a továbbiakat a szövettani vizsgálat eredménye határozza meg. Minden más kóros mirigyhámsejtnél kolposzkópia végzendő a nyakcsatorna mintavételével (nyakcsatorna-kaparás [endocervicalis curettage, ECC], sejt minta). Az ismételt sejtvizsgálat nem megfelelő a kóros mirigyhámsejtek eredetének tisztázására, a cervicális glandularis intraepithelialis neoplasia (CGIN), illetve mirigyrák kóriszmézésére. Ha a kolposzkópia és/vagy a nyakcsatornaminta rákot fedez fel, kezelés ennek megfelelő. Ha nem kóriszmézhető rák, a teendőket az eredeti kenet határozza meg: AGC-NOS-nál kivétel az álnegatív eredmény, ezért elegendő az ismételt sejtvizsgálat, a beteg követése. A keneteket 4-6 hónaponként vegyük. A szokványos szűrési menetrendhez akkor térhetünk vissza, ha négy egymás utáni vizsgálat negatív. Ha bármelyik kóros sejteket fed fel, annak megfelelően járunk el. Ha AGC, „daganat lehetséges” vagy AIS volt az eredeti citológiai vélemény, kúpkimetszés és méhkaparás javasolt. • 15 év felett, rendetlen vérzésnél vagy AIS-kenet esetében méhnyálkahártya-mintavétel (méhkaparás stb.) is szükséges. AGC-NOS nem meghatározott atípusos mirigyhámsejtek. >AIS endocervicalis adenocarcinoma in situ. >ASC atypical squamous cells vagy súlyosabb elváltozás.

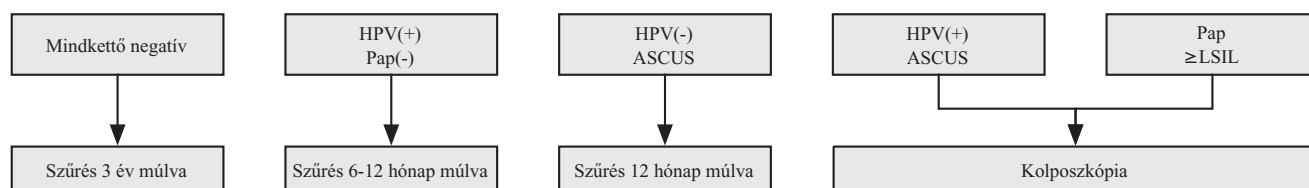
talansága: mit nevezünk súlyos – kezelendő – CIN-nek és mit enyhébb formának? Vajon a CIN2 már súlyosnak számít, vagy csak a CIN3, amely az in situ carcinomát is magába foglalja? A szerzők szemlélete itt sem egységes, noha általában a súlyos CIN-t CIN2+-ként adják meg, vagyis a CIN2-t is ide sorolják, ami nagyon kérdéses. A másik végletnél, az enyhe formánál is a CIN2 a sarkalatos pont: néhányan ezt is a kiskockázatú elváltozások közé teszik. További kérdés, hogy a CIN1-nél egyáltalán szükséges-e fokozottabb ellenőrzés, avagy a gyakoribb vizsgálat csak kidobott pénz, elpocsékolt idő, felesleges kellemetlenség, izgalom. A kérdésre a válasz nagy valószínűséggel igen.

A fent említetteket a szűrési adatok értékelésénél mindig tartuk szem előtt.

Több mint fél évszázada a méhnyakrák szűrése a „nem teljesen megfelelő” sejtkenetvizsgálatra alapozott, amely egyszerre sikertörténet és kudarc is (51). Sikertörténet, mert a méhnyakrák

előfordulását, halálozását több mint 70%-kal csökkentette, de kudarc is, mert a szűrtek közül viszonylag soknál nem fedezte fel a kórt, s a következmény végzetes volt. Az utóbbi évtizedekben pedig számos pert, jogi eljárást is gerjesztettek miatta. Egyetlen szűrő módszer sem 100%-os, jóllehet a társadalom ezt elvárna. A szűrés korlátairól a szürendő lakosságot is tájékoztatni kell: a méhnyakrák szűréssel a méhnyakrákok messze nagy többsége kivédhető, de nem az összes: a módszer, a résztvevők stb. hibájából óhatatlanul előfordulnak fel nem ismert esetek. Aki részt vesz a szűréseken, ezzel tisztában kell legyen. Az efféle tájékoztatás a jogi következményeknek is elejét veszi.

A méhnyak mirigyrákjai egyre gyakoribbak: a méhnyakrákok 25-30%-át teszik ki (52). Ez azért is lényeges, mert a sejtvizsgálattal a mirigyrák nehezebben ismerhető fel, sőt, régebbi felmérések szerint a hagyományos sejtkenetszűrés nem is alkalmas a mirigyrákok okozta halálozás csökkentésére (2, 53). A nehézség egyrészt a mintavételhez kötött – a nyakcsatorná-



7. ábra. Együttes HPV- és sejtkeneszűrés. Javasolt teendők Wright és munkatársai (50) szerint.

ból célzottan kell a sejteket venni –, másrészt a kenetek értékelése is nehezebb: a kevés és nagyon kicsi miryghámráksejtek könnyen elnézhetőek. Az automata sejtvizsgáló módszerek különösen a mirigyarákok felismerésére nagyon előnyösek.

A folyadékalapú – vékonyréteg – sejtvizsgálat érzékenysége számottevően túlszárnyalja a hagyományos sejtkenesvizsgálatét, közelít az elvárt értékhez, de a mirigyarákok kiszűrésében még nem teljesen biztonságos.

A sejtvizsgálatnál a HPV-meghatározás sokkal érzékenyebb és megbízhatóbb (54), de fajlagossága nagyon alacsony. A nagykockázatú HPV-pozitivitás értelmezése, klinikai jelentőségének megítélése körülményes; mindenekelőtt, mert a HPV-fertőzés rendkívül gyakori – elsősorban fiataloknál –, és nagy többségében átmeneti, elmúlik, CIN és főleg rák csak töredékükből keletkezik.

Rendkívül ígéretes a vékonyréteg sejtvizsgálat és a nagykockázatú HPV-DNS-meghatározás együttes alkalmazása. A folyadékalapú sejtvizsgálatból a kettő együtt elvégezhető, az asszonyok ismételt behívása HPV-vizsgálatra elkerülhető. Az együttes vizsgálat a kiskiterjedésű súlyos CIN, és a mirigyarákok, rákelőző állapotok felderítésére is alkalmas. Hátulütője: hasonlóan az egyedüli HPV-szűréshez, a HPV-pozitivitás gyakorlati értékelése a teendők szempontjából bizonytalan, ha a sejtvizsgálat kórosat nem mutat.

A SZŰRÉSI LELETEK ÉRTÉKELÉSE, GYAKORLATI MEGFONTOLÁSOK Minden vizsgálati lelet értékelésénél a legelső a hibalehetőség felmérése. Az első kérdés, hogy elfogadható-e a lelet, illetve mekkora a tévedés valószínűsége. Az eredmények értelmezése csak ezek szem előtt tartásával lehetséges.

ASCUS-KENET Hátterükben átlagosan 10-20%-ban fordul elő súlyos CIN, illetve CIN2+ kialakulásával a kenetet követő egy-két évben 6-15%-ban számolhatunk. A CIN-ek többsége kezelés nélkül gyógyul. 30-40%-uk daganatkeltő HPV-pozitív.

LSIL-KENET 70-80%-ban nincs mögötte kóros elváltozás, de hozzávetőlegesen 15%-ban egy-két év alatt keletkezhet súlyos CIN. 20-30%-ban találunk hátterében súlyos CIN-t, de ezek többsége visszafejlődik. A daganatkeltő HPV-t a 35 évnél fiatalabbaknál 70-80%-ában lehet kimutatni, a HPV-vizsgálat tehát csak elenyésző hányadban negatív. Idősebbeknél ritkább a HPV-fertőzés.

HSIL-KENET A számottevő kóros elváltozás nagyon valószínű, szövettani tisztázás elengedhetetlen.

POZITÍV HPV-SZŰRÉSI LELET A HPV-kimutatása csak arról tájékoztat, hogy a vírus jelen van, de arról nem, hogy a CIN vagy a rák már kialakult. Ezekre a kenetekben látható kóros sejtekből következtethetünk, a kórismét azonban mindig a szövettani vizsgálat állapítja meg. Még a leginkább és leggyakoribb daganatkeltő HPV-k (HPV16/18) sem jelzik, hogy képződött-e vagy képződik-e CIN/AIC, illetve, ha a rákelőző állapot már létrejött, lesz-e abból rák, vagy visszafejlődik. A pozitív HPV-leletből tehát sem a CIN meglétére, sem biológiai viselkedésére nem következtethetünk. A HPV-pozitivitás csupán a betegség lehetőségére hívja fel a figyelmet, a veszélyeztetetteket azonosítja. Ez lényegi különbség a sejtkenes- és a kolposzkópos vizsgálatnál szemben, mivel ezek csak a már kialakult elváltozások felismerésére alkalmasak, míg a HPV-DNS meghatározásával azokat is felismerhetjük, akiknél a CIN, rák kialakulhat, de még semmilyen vagy jelentős eltérésük nincs. Ha azonban a nagykockázatú HPV-DNS egy-két évig folyamatosan kimutatható, a súlyos CIN vagy a méhnyakrák veszélyével komolyan számolhatunk.

Mekkora a veszély?

Woodman és munkatársai (28) szerint a CIN2/3 kialakulásának veszélye a HPV16 kimutatását követő 6-12 hónapban a legnagyobb. A HPV16 és 18-cal fertőzötteknél a CIN3 kialakulásának veszélye 17, illetve 13%, míg más nagykockázatú HPV-fertőzést követően ez a veszély csak 3% (55). A HPV16/18 fertőzéseknél a méhnyakrák kialakulásának kockázata az élet folyamán 50-150-szeres, egyéb daganatkeltő HPV-knél 25-szörös, a nem fertőzöttekkel összehasonlítva (33).

NEGATÍV HPV-SZŰRÉSI LELET Ha daganatkeltő HPV nem mutatható ki, a CIN előrehaladásával, a méhnyakrák kialakulásának közvetlen veszélyével nem kell számolnunk. A méhnyakrák képződésének kockázata ugyanis csak addig fenyeget, ameddig

Ha daganatkeltő HPV nem mutatható ki, a méhnyakrák kialakulásától nem kell tartanunk.

a kórkeltő HPV jelen van. A negatív HPV-lelet mellett a CIN, akár CIN3 is, fennállhat, de ez minden bizonnyal visszafejlődik.

A HPV-szűrés negatív előjelző értéke közel 100%, ami azt jelenti, hogy a méhnyakrák veszélye nem áll fent, de hogy meddig, pontosan nem tudjuk, legfeljebb megbecsülhetjük. Noha HPV-fertőzés bármikor bekövetkezhet, a súlyos CIN kialakul

lásához évek szükségesek. Így a szerzők többsége szerint, ha a sejtkenet- és daganatkeltő HPV-vizsgálat is negatív, a CIN2/3 kialakulásának valószínűsége a vizsgálatról számított 3-5 éven belül rendkívül csekély, gyakorlatilag elhanyagolható (18, 41).

POZITÍV KOLPOZSKÓPIAI LELET A klinikailag is felismerhető méhnyakráktól eltekintve a pozitív kolposzkópiai lelet csak arra utal, hogy a méhnyakon a kóros kolposzkópiai leletek (abnormal colposcopic findings) valamelyike kialakult. De, hogy ennek hátterében CIN –kiváltképpen milyen súlyosságú – vagy jóindulatú elváltozás (leginkább metaplasia) van, csak kiegészítő vizsgálatokkal tisztázható. A súlyos kolposzkópiai elváltozások általában CIN-re utalnak.

NEGATÍV KOLPOZSKÓPIAI LELET Ha az egész átmeneti sáv látható és szabályos, a CIN lehetősége valójában kizárható. Nem minősíthető a lelet egyértelműen negatívnak, ha jellegzetes mirigynyílásokat látunk. Ezek mögött a mirigyekben, elviekben megbújhat CIN. Ha az egész átmeneti sáv nem látható, a negatív kolposzkópia csak fenntartásokkal értékelhető.

POZITÍV SZŰRÉSI LELET: TEENDŐK A világ nagy részén, elsősorban a nyugati országokban, ha a sejtvizsgálat pozitív (határeset- és kóros kenetek) az érintetteket szokványosan kolposzkópiára utalják. Az Egyesült Államokban évente 50 millió szűrést végeznek, ebből 3 millió kóros. Ezeket irányítják kolposzkópiára; az esetszám tehát nagy. Pozitív citológia → kolposzkópia, évtizedek óta ez az érintett nők szabvány ellátásának módja. Értékét az utóbbi évek vizsgálatai megkérdőjelezték, többen is felvetették, hogy valóban ez-e az ellátás legmegfelelőbb módja. A kételkedés alapját többek között az ún. ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study) (17) és egy kínai tanulmány képezte: megállapították, hogy az egyszeri kolposzkópos vizsgálat a CIN2/3 eltérések 33-35, illetve 40%-át nem ismerte fel (56). A kolposzkóppal irányított szövetmintavétel biztonságának fokozására javasolták, hogy szövetmintát a méhnyak több helyéről is vegyünk, például az ún. négynegyedes kimetszést: mintavétel a méhnyak mindegyik negyedéből (4-quadrant biopsy). Ezek valós értékét további vizsgálatok fogják meghatározni.

A színképváltozások vizsgálómódszereket, a spectroscopiát a szövetmintavétel helyének megállapítására alkalmasabbnak gondolják, mint a kolposzkópiát (17). Ezekkel ugyanis feldeírható, hogy a kolposzkóppal kórosnak látott hámlésváltozás hátterében CIN vagy más szöveti elváltozás (metaplasia stb.) húzódik-e meg. Az utóbbiaknál szövetminta vétele szükséges, így a felesleges kimetszések csökkenthetők (17).

Az elmúlt évtizedben előtérbe került a nagy kockázatú HPV vizsgálatának beépítése a kóros sejtkenetekkel kapcsolatos teendő irányelveibe. A HPV-meghatározás célja kiválasztani azokat az asszonyokat, akiket kolposzkópiára kell küldeni. Ennek alapja a HPV-vizsgálat csaknem 100%-os negatív előrejelző értéke, ami a gyakorlatban azt jelenti, hogy, ha nagy kockázatú HPV nem mutatható ki, további teendő nincs,

a CIN veszélye elhanyagolható, és a kolposzkópia is szükségtelen. ASCUS- és LSIL-kenetekenél a nyugati világban eképp járnak el. Súlyos CIN-re utaló kenetekenél (HSIL, P4-5) a HPV-meghatározás inkább a betegek követése szempontjából tájékoztató, a kezelést nem befolyásolja: az elváltozás eltávolítása ugyanis a HPV-DNS vizsgálatának eredményétől függetlenül indokolt. A beavatkozás módját az elváltozás helyzete, súlyossága határozza meg, a HPV-kimutatás eredménye nem befolyásolja.

A HPV-pozitivitás egymagában a szövettani mintavételt nem indokolja, mivel a feleslegesen végzett kimetszések száma elfogadhatatlanul nagy lenne.

A kolposzkópos vizsgálatot a szövetmintavétel helyének megválasztása végett végzik: a legsúlyosabbnak ítélt elváltozásokból kell a mintát venni. A szövetminta vétele pedig azért szükséges, mert, ha a rák kizárható, az elváltozásokat az ún. szövetroncsoló módszerekkel (lézer vaporizáció, elektrokoaguláció, fagyasztás stb.) kezelik. Ez a gyakorlat nagyon sok buktatót rejt magában, és, ámbár a „fejlett” világ ezt követi, nem tartható igazán megfelelőnek. Szerencsére hazánkban nem terjedt el, és csak remélni tudom, hogy nem is fog holmi rosszul értelmezett utánzás miatt.

HAZAI IRÁNYELVEK Sokféle útmutatót fogalmaztak már meg, az újabb és újabb lehetőségek azonban ezek újragondolására késztetnek. Az alábbiak saját gondolataim, nem hivatalos álláspont:

- A szűrésre a sejtvizsgálatot és a kolposzkópiát együttesen alkalmazzuk. Ez ugyan szakmai előírás, a nemzeti nép-egészségügyi programban így mégsem fogalmazták meg. A két vizsgálati módszerrel együttesen végzett szűrés hatékonysága összehasonlíthatatlanul jobb, mint bármelyikkel külön.
- Ha kolposzkóppal kóros elváltozást látunk, de a sejtvizsgálat negatív, azonnali kezelés nem szükséges, a HPV-meghatározás viszont tanácsos. Ha a HPV-vizsgálat negatív, a kóros kolposzkópiai lelet minden bizonnyal szövetátalakulást (metaplasziát) és nem CIN takar. Elegendő az ellenőrzés 6-12 hónap múlva. Ha daganatkeltő HPV-fajta igazolható, vagy a HPV-vizsgálat nem végezhető el, 3-4 hónaponként rendszeres ellenőrzés HPV-, sejtkenet- és kolposzkópos vizsgálattal. Kúp- vagy hurokkimetszés HSIL-kenet (P4/5), illetve többszörös P3- (LSIL) kenetekenél javasolt, vagy ha a nagy kockázatú HPV-fertőzés 2 év után is fennmarad.
- HSIL-kenetnél (P4/5) azonnali szövettani tisztázás szükséges: ha a klinikai vagy a kolposzkópos kép egyértelműen rákra utal, elegendő a mintavétel, minden más esetben a kúp-kimetszés elengedhetetlen, a nyakcsatorna kikaparásával együtt. Idősebbeknél vagy más javallat szerint méhkaparás is végzendő. Azonnali méheltávolítás nem elfogadható.
- Az ASCUS-, LSIL-kenet (többnyire P3, de időnként P2-nek is vélelményezik) gyakorta gyulladás, ösztrogénhiány stb. következménye. Ha megfelelő gyulladás elleni vagy hormonkezelés után ismételt ASCUS vagy LSIL a sejt-

vizsgálat eredménye, a HPV-meghatározás helyénvaló. Ha nagykockázatú HPV nem fedezhető fel, ellenőrzés 6-12 hónap múlva, ha igen, 3 hónaponként újabb sejtkenet, HPV-meghatározás és kolposzkópia végzendő. Ha az elváltozás 6 hónap után is fennáll és a nagykockázatú HPV kimutatható, a hurok- vagy kúpkimetszést célszerű elvégezni.

A fentiek csak javaslatok, útmutatók, a teendőket mindig az egyénre szabottan határozzuk meg, de tartsuk szem előtt, hogy a) a kolposzkóppal irányított célzott szövetszövetmintavétel nem igazít útba, már csak azért sem, mert a módszer nem megbízható; b) a kóros hám eltávolítása az egész átmeneti sávval együtt a legmegbízhatóbb kórismézési és kezelési módja a súlyos CIN-nek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Köszönetemet fejezem ki dr. Dr. Benczik Mártának (GenoID Molekulárbiológiai Laboratórium) a HPV-vizsgálati módszerek rész átnézéséért, javításáért. Köszönettel tartozom Dr. Ralf Hilfrichnek (Cytoimmun diagnostics GmbH) az L1-fehérjéket bemutató immunhisztokémiai képekért.

IRODALOM

1. Fehey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-89.
2. Austin RM. The detection of precancerous lesions can be significantly increased. Who cares and who should know? (Editorial). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:143-5
3. Sasieni PD, Cizick J, Lynch-Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1001-1105.
4. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 ASC-CP-sponsored Consensus Workshop. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities and cervical cancer precursors-part I: cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-9.
5. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006.
6. Nanda K, McCrory DC, Meyers ER, Bastin LA, Hasselblad V, Hicky JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening and follow-up cervical cytologic abnormalities: a systemic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
7. Weintraub J, Morabia A. Efficacy of Liquid-Based Thin Layer Method for Cervical Cancer Screening in a Population With a Low Incidence of Cervical Cancer *Cytopathol* 2000;22:52-59.
8. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, Dachez R, Liaras J, Saurel J, et al. Liquid-based cytology for primary cervical cancer screening: a multi-centre study. *Br J Cancer* 2001;84:350-6.
9. Wals MJ, German MJ, Singh M, Pollock HM, Hammiche A, Kyriou M, et al. IR microspectroscopy: potential applications in cervical cancer screening. *Cancer Let* 2007;246:1-11.
10. Pete I, Bösze P, Tóth V, Lehoczy Gy. A kolposzkópos és a citológiai vizsgálatok értéke a méhnyakrák preklínikai állapotainak felismerésében. *LAM* 1993;12:1116-22.
11. Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1401-1405.

12. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393-400.
13. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:349-53.
14. Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Navagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LETZ): a cause for concern. *Gynecol Oncol* 1990;43:46-50.
15. Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse-Davies J. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1990;97:811-6.
16. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
17. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, 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.
18. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R, Zhang WH, Elson P, Li L, et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:439-44.
19. Georgakoudi I, Sheets EE, Müller MG, Backman V, Crum CP, Badizadegan K, et al. Trimodal spectroscopy for the detection and characterization of cervical precancers in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:374-82.
20. Bösze P, Luesley DM. EAGC Course Book on Colposcopy. Primed-X Press, Budapest, 2003.
21. Hornung R, Pham T, Keefe K, Berns M, Tadir Y, Tromberg B. Quantitative near-infrared spectroscopy of cervical dysplasia in vivo. *Human Reprod* 1999;14:2908-16.
22. Drezek RA, Richards-Kortum R, Brewer MA, Feld MS, Pitris C, Ferenczy, et al. Optical imaging of the cervix. *Cancer* 2003;98:2015-27.
23. Alvarez RD, Wright TC, Optical Detection Group. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol* doi:10.1016/j.gyno.2006.08.056.
24. Twu NF, Chen YJ, Wang PH, Yu BKJ, Lai ChR, Chao KC, et al. Improved cervical cancer screening in premenopausal women by combination of Pap smear and speculoscropy. *Eur J Obstet gynecol reprod Biol* doi:10.1016/j.ejogrb.2006.05.001.
25. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: test qualities in a primary setting. *Lancet* 1999;353:869-73.
26. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer* 2003.
27. Harper DM, Noll WW, Belloni DR, Cole BF. Randomised clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: self-sampling versus clinical-detected – biologic concordance and women's preference. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:365-73.
28. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-1836
29. Snijders PJF, Meijer CJLM. The value of viral load in HPV detection in screening. *HPV Today* 2006;8:8-10.
30. Bekkers R, Melcher W, Bakkers J, Hanselaar A, Quint W, Boonstra H, Massuger L. The role of genotype-specific human papillomavirus detection in diagnosing residual cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002;102:148-151.

31. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
32. Cibas ES, Hong X, Crum CP, Feldman S. Age-specific detection of high risk HPV DNA in cytologically normal, computer-imaged ThinPrep Pap samples. *Gynecol Oncol* 2007;104:702-6.
33. van der Graaf Y, Molijn A, Doornwaard H, Quint W, van Doorn LJ, van den Tweel J. Human papillomavirus and the long-term risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* 2002;156:158-164.
34. Griesser H, Sander H, Hilfrich R. Prognostic markers for HR HPV associated early squamous lesions: HPV L1 capsid protein detection by immunochemistry. *Eurogin* 2006.
35. Griesser H, Sander H, Hilfrich R, Moser B, Schenck U. Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in Pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2004;26:241-5.
36. von Knebel Doebeitz M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002;38:2229-42.
37. Hughes SA, Sun D, Gibson C, Bellerose B, Rushing L, Chen H, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping or follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:396-403.
38. Melnikow J, Nuovo J, William AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35.
39. Arbyn M, Dillner J, Van Ranst M, et al. Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology? *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1401-2.
40. Cox T, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. *Consensus*.
41. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, et al. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
42. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:46-52.
43. Jone BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:672-81.
44. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* doi:10.1016/j.ejca.2006.11.013.
45. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendeville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: Triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
46. Jone BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:665-71.
47. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
48. Meerding WJ, van Ballegooijen M, Burger MPM, et al. Human papillomavirus testing for triage of women referred because of abnormal smears: a decision analysis considering outcomes and costs. *J Clin Epidemiol* 2002;55:1025-32.
49. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002;95:2145-51.
50. Wright TC, et al. Interim guidance on the use of HPV DNA testing as an adjunct to cervical cytology. *Obstet gynecol* 2004;103:304-9.
51. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989;261:12-19.
52. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24 year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000;78:97-105.
53. Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G. Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong benefit. *Br J Cancer* 1995;71:894-7.
54. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.
55. Khan MJ, et al. The elevated 10 year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
56. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393-4000.

„...idegen nyelveket tudni szép, a hazait pedig lehetségesig művelni kötelesség.”

Kölcsey Ferenc