

# A HPV-meghatározás szerepe a mindennapi gyakorlatban

MÁTÉ SZABOLCS DR.

*Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

E-posta: dr.mate.szabolcs@gmail.com

## ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A fejlődő országokban, a nők körében a méhnyakrák a vezető daganatos halálok. A Papanicolaou nevéhez fűződő sejtvizsgálat bevezetésének köszönhetően ott, ahol hatékony szűrőprogram működik, mind a daganat gyakorisága, mind a méhnyakrák-eredetű halálozás jelentősen csökkent az elmúlt évtizedekben. A humán-papillomavírusnak (HPV) a méhnyakrák kialakulásában betöltött szerepét felismerve, majd az ezt követő kiterjedt kutatómunka következtében mára már széles körben elérhető a HPV kimutatására és tipizálására alkalmas tesztek, valamint a HPV-fertőzés kialakulását hatékonyan megelőző védőoltások is. A méhnyakrák elleni küzdelem új korszakába jutott. A leghatékonyabban működő elsődleges megelőzés, a védőoltás mind szélesebb körben való elterjesztésén kívül a szűrővizsgálatok érzékenységének és költséghatékonyságának növelése, valamint a szűrések gyakoriságának a csökkentése a cél. A HPV-kimutatás szűrésbe való bevonásával ezek a célok nagyrészt megvalósíthatók. A HPV-meghatározás segíthet továbbá a kóros sejtkenetleletek értékelésében, valamint a rákelelő állapotok kezelését követő ellenőrzéseknél is. A HPV-kimutatás széles körű alkalmazása minden valószínűséggel már a közeljövőben meg fogja változtatni nőgyógyászati tevékenységünk gyakorlatát, ám a módszer ésszerű használata elengedhetetlen ahhoz, hogy ne a hátrányaival (tetemes költségek, a pozitív leletek okozta felesleges aggodalmak, túlkezelés) szembesüljünk, hanem az előnyeit élvezhessük. A közlemény célja az, hogy a klinikai gyakorlatban alkalmazható ismereteket összefoglalja, és rámutasson a HPV-meghatározás előnyeire, fontosságára és jövőbeli alkalmazásának várható elterjedésére.

*Kulcsszavak:* méhnyakrák, védőoltás, sejtkenet, HPV-meghatározás, rákelelő állapotok

## ■ ABSTRACT

### THE RATIONAL USE OF HPV TESTING IN THE DAILY ROUTINE

Cervical cancer is the leading cause of cancer death among women in the developing countries. In developed countries where well organised screening programs are operating based on cervical cytology, the incidence of the disease as well as the cancer death rate have remarkably declined in the last decades. The discovery of the role of HPV infection in the pathogenesis of cervical cancer has led to the development of HPV tests and

vaccines that provide effective cancer prevention. A new era in the fight against cervical cancer has begun, in which besides primary prevention, i.e. vaccination, the main goal is the establishment of more sensitive, and more cost-effective screening methods. HPV testing is undoubtedly going to change our daily routine but caution is needed in order to achieve favourable results without facing disadvantages like high costs, or the fear and overtreatment caused by the misinterpretation of the positive results among young patients. The aim of this paper is to point at the advantages of HPV testing and its future role in the everyday gynaecological practice.

*Key words:* cervical cancer, CIN, HPV vaccination, HPV screening, Pap test

## ■ BEVEZETÉS

A méhnyakrák a nők körében az előfordulását tekintve a második, a halálozást tekintve pedig a negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganat. A világon évente 530 000 új méhnyakrákos megbetegedést és 275 000 halálesetet tartanak nyilván. Míg Afrika fejlődő országaiban vezeti a nők daganatos halálozását, a korszerű szűrőprogramokkal rendelkező országok halálozási statisztikáiban a tizedik hely környékén áll, és a betegek száma folyamatosan csökken (1).

Az USA-ban annak köszönhetően, hogy a Papanicolaou nevéhez fűződő sejtkenetvizsgálatot szűrővizsgálatként alkalmazzák, a méhnyakrák okozta daganatos halálozás az 1950-es évektől meredeken csökkent, az elmúlt években 2,5/100 000 fő/év. Az Egyesült Királyságban hasonlóan látványos eredményeket ért el a behívásos rendszerű szűrés 1988-as bevezetése óta (2).

A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a méhnyakrák Magyarországon a 2001 és a 2012 közötti időszakban évente 1000–1300 új megbetegedést és 400–500 halálesetet okozott, ezzel a magyar nők körében az előfordulását tekintve a nyolcadik, halálozását illetően pedig a kilencedik leggyakoribb rosszindulatú daganat. Magyarországon a méhnyakrák miatt bekövetkezett halálesetek száma az 1970-es évek óta az elégtelenül működő szűrési rendszer és leginkább a gyér átszűrtség miatt alig csökkent, jelenleg 5,5/100 000 fő/év.

A méhnyakrák ellenes küzdelem módszerei a világ eltérő fejlettségű részei között jelentősen különböznek. Az elsődleges megelőzés, a humán-papillomavírus (HPV) elleni védőoltás széles körű elterjedése (esetleg a teljes átoltottság elérése) kétségtelenül a legelőrejutatóbb módszer, amely a méhnyakrák mellett más HPV-hez köthető daganatok (szeméremtestrák, végbélrák, fej-nyak daganatok stb.) és a nemi szervi szemölcsök megelőzésére is alkalmas. A védőoltás mellett a másodlagos megelőzésnek, a rákelőző állapotok szűrésének továbbra is létjogosultsága van, egyrészt mivel a jelenlegi oltóanyagokkal végzett oltás önmagában a számítások szerint a méhnyakrák keletkezési gyakoriságát csak mintegy 9,5–14/100 000-re képes csökkenteni, ez nagyobb, mint a sejtiszúréssel a legjobb esetben elérhető 4–10/100 000. Másrészt a teljes átoltottság elérése még ingyenes, kötelező oltási rendszer esetén is nehezen kivitelezhető (3–4).

A szűrővizsgálatra használt módszereket, a szűrés gyakoriságát, az egyes országok-régiók gazdasági, társadalmi és az egészségügyi helyzetének kell meghatározni. A szűrésnél az elsődleges cél mindenhol a veszélyeztetett korosztály teljes átszűrése. Ahhoz, hogy a szűrés megfelelő legyen, a veszélyeztetett népesség (méhnyakrák esetén a 21–65 éves nők) legalább 80–90%-ának kell rendszeresen részt venniük a szűrővizsgálaton.

A szűrővizsgálatok fejlesztésének a célja többek között a betegség kialakulásának további csökkentése a szűrt lakosságban, vagyis az érzékenység növelése úgy, hogy emellett a feleslegesen kiemelt egyének száma ne emelkedjen (fajlagosság). Továbbá a költséghatékonyosság javítása, a szűrések gyakoriságának a csökkentése, a vizsgálat automatizálhatósága, jobb kiértékelhetősége, több ember bevonása a szűrővizsgálatokba. A hagyományos Papanicolaou-kenet mellett a HPV-kimutatás szűrésbe való bevonása jelenleg az az elérhető módszer, amellyel a fenti célok nagyrészt megvalósíthatók. A HPV-kimutatás alkalmas lehet a kóros hámelváltozások súlyosságának a megítélésére, valamint a kezelés utáni követésre is. A HPV-vizsgálat széles körű elterjedése minden valószínűséggel már a közeljövőben meg fogja változtatni a gyakorlati nőgyógyászati tevékenységünket, ám a módszer ésszerű használata elengedhetetlen ahhoz, hogy ne hátrányaival (drága, felesleges aggodalmak, túlkezelés) szembesüljünk, hanem az előnyeit élvezhessük.

### ■ KÓREREDET

Zur Hausen 1977-ben kimutatta a humánpapillomavírus- (HPV) fertőzés méhnyakrákban betöltött kóroki szerepét. A méhnyakrákok több mint 99%-ában kimutatható a HPV-fertőzés, és bár nem ilyen a szoros kapcsolat, de számos daganat kialakulásában bizonyosodott be azóta a HPV kóroki hatása. A méhnyakrák kialakulásához HPV-fertőzés szükséges, ám e fertőzéseknek csak töredéke vezet daganatos átalakuláshoz.

A HPV-nek közel 200 fajtája ismert. A vírus a bőr és a nyálkahártya alapsejtjeit fertőzi és ott fajtánként, és területenként változó klinikai tüneteket (szemölcs, függőly, daganat stb.) okoz.

A fertőzés leggyakrabban rejtett formában zajlik, amikor sem klinikai tüneteket, sem sejtváltozást nem okoz. A HPV-fajták meghatározott hámterületeken támadnak, a nemi szerveket kb. 30 fajta fertőzheti, amelyeket rákkeltő hatásuk alapján kis (LR) és nagy kockázati csoportba (HR) lehet sorolni. Az HPV6, -11, -42, -43, -44 LR-fajták általában szemölcsöket vagy enyhe fokú hámelváltozásokat hoznak létre. A függőlyök (condylomák) 90%-áért a HPV6 és -11 a felelős. A HR-csoportba tartozók (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70) súlyos fokú, rákelőző hámelváltozásokat és rákot okozhatnak. HPV16, -18, -45, -31, -33, -52, -58 és -35 fertőzés áll a méhnyakrákok 95%-a mögött, ezekből csak a HPV16 és -18 a 70%-ért felelős (5).

### ■ NÉPESÉGI ELŐFORDULÁS

Amerikai adatok alapján a nemi életet élő emberek 80%-a élete során legalább egyszer kapcsolatba kerül a HPV-vel. Előfordulási aránya a teljes népességben korcsoportonként változó, a fertőzésnek leginkább kitétt a 20–24 éves korosztály, ahol közel 45–50%-ban kimutatható, a 30–60 éves korosztályban pedig 20–30% között mozog az arány (6). A fertőzésre hajlamosító tényezők a korán megkezdett nemi élet, a nemi társak száma, a dohányzás és a rossz társadalmi helyzet.

HPV-fertőzést követően nem alakul ki tartós természetes védettség. A védőoltás hatására termelődő semlegesítő ellenanyagok megakadályozzák a vírusok hámsejtekbe jutását. Kialakult fertőzés esetén a sejt közvetítette immunitás távolítja el a fertőzött sejteket.

A vírus hordozás átlagos ideje fertőzés után LR-fajok esetén 8 hónap, HR-fajoknál 13 hónap. A fertőzések 70%-a 12 hónap, 90%-a 24 hónap alatt eltűnik a szervezetből (7). A 30 év alatti korosztályban a vírusellenes immunválasz hatékonyabb, a vírusok elpusztítása és a vírus okozta hámelváltozások visszafejldése gyorsabb, mint a 30 év feletti nőknél. A rákelőző hámelváltozás kialakulása szempontjából a tartósan fennálló fertőzés fontos, két évnél tovább fennálló fertőzés esetén ennek a kockázata már jelentősen megnő a HPV-negatívokhoz képest (esélyhányados [OR] 413,9, 95%-os konfidenciaintervallum [CI] 96,3–1779,5) (8).

A HPV a Papovavírusok családjába tartozó DNS-vírus, amelynek szaporodása a többrétegű laphám érettségéhez kötött. A fertőzés az alapsejtekben jön létre. A vírus-DNS kétféleképpen képes a gazdasejtben sokszorozódni: a gazda-DNS-től függetlenül és a gazdasejt DNS-ébe beépülve. Az előbbinél a megkettőződő vírus-DNS ugyan megváltoztatja a gazdasejt működését, ám a hámsejtek korlátlan osztódása, rosszindulatú átalakulása nem jön létre. Vírusbeépülés esetén, amely a tartósan fennálló HR-HPV-fertőzéseknél alakul ki, a vírus-DNS szabályozó része, az E2-gén sérül, ennek következményeként az E6-, E7-fehérjék korlátlanul képződnek, és ez fékezetlen sejtosztódáshoz, halhatatlanná váláshoz és genetikai kiegyensúlyozatlansághoz vezet. A sérült és szabályozatlanul osztódó sejtekben génhibák szaporodnak fel; ezek következtében keletkezhetnek a ráksejtek.

## ■ A HPV-KIMUTATÁS BEVONÁSA A MÉHNYAKRÁK SZŰRÉSBE

A Papanicolaou által az 1928-ban leírt sejtvizsgálat szűrőként való alkalmazása a legsikeresebb daganatos betegséget szűrő vizsgálat. Jelentősen csökkentette a méhnyakrák eseteinek a számát és a halálozási arányt. A módszer, bár szűrés céljából továbbra is alkalmazható, már nem felel meg a XXI. század követelményeinek és módszertani lehetőségeinek. A sejtkenetszűrésnek számos korlátja van. A vizsgálat érzékenysége meglehetősen alacsony, és nagymértékben függ a leletező képzettségétől, valamint tapasztalatától. Egy 2000-ben készült metaelemzés szerint a sejtvizsgálat átlagos érzékenysége 51%, fajlagossága 98% (9). A sejtűrés sikere a rendszeres szűrésből származik, két-három egymást követő vizsgálat együttes érzékenysége már 90% körül van (10, 11). A sejtvizsgálatok hatékonysága a mirigyrákok szűrésében messze alulmarad a laphám eredetű daganatokénál, olyannyira, hogy jól működő szűrés esetén a mirigyrákok arányának növekedése figyelhető meg. Meglepő az is, hogy a már kialakult mirigyrákról vett sejt minta csak 30–50%-ban mutat kóros eredményt (11). Az érzékenység növelésére fejlesztették ki az úgynevezett folyadék alapú kenetvizsgálatot, amelynek az a lényege, hogy a kenetet nem a vizsgáló készíti, hanem szállítóoldatba mossa bele a mintavevő eszközt, majd ebből ülepítik ki a sejteket, amelyek így egy rétegben és szennyezésektől mentesen vizsgálhatók. Bár a módszernek kétségtelen előnyei vannak a hagyományos sejtkenettel szemben, a sejt alapú szűrés minden korlátját nem oldja fel (12).

Sajnálatos módon számos méhnyakrákos beteg a kórisme felállítására előtti években rendszeresen jár rákszűrésre. Ennek érdekében, hogy az átszűrt nőknél a rákelőző állapotok felismerése jobb legyen, mindez költséghatékonyabban, ritkábban végzett szűrővizsgálatokkal történhessen, érzékenyebb szűrő módszerre van szükség. A HPV-kimutatás szűrésbe való bevonása a 30 év feletti nőknél alkalmas lehet erre. A HPV-kimutatás a sejtvizsgálatnál érzékenyebb, a CIN2/3 tekintetében az érzékenység 94,6, illetve 55,4%. Bár a fajlagossága valamivel elmarad a sejtkenetvizsgálatétól (94,1, illetve 96,8% [13]), a negatív előrejelző értéke rendkívül nagy. Egy észak-kaliforniai tanulmány eredménye alapján negatív HPV-teszt mellett a CIN3 vagy a rák kialakulására 5 éven belül rendkívül kicsi az esély (3,2/100 000 nő/év) (14).

A HPV-vizsgálat további előnye a jó megismételhetőség és a vizsgálat automatizálhatósága. A HPV-vizsgálat alkalmas a mirigyrákok, valamint a HPV-védőoltással beoltott asszonyok szűrésére is.

Amennyiben a HPV-vizsgálatot szeretnénk bevonni a méhnyakrákszűrésbe, azt a korosztályt kell megcéloznunk, ahol a vírusfertőzés gyakorisága viszonylag kicsi, és ezen belül a tartósan fennálló fertőzések, valamint a következményes súlyos elváltozások aránya nagy; ez a 30 év feletti korosztály. Harminc év alatt alkalmazva a HPV-vizsgálatot, a rendkívül gyakori átmeneti (tranzien) fertőzések miatt sok lenne az álpozitív lelet. A gyors lezajlású fertőzéseknek csupán elenyésző részében alakul ki súlyos hámelváltozás (CIN2+), és ezek is zömében megszűnnek, ezért az ilyen fertőzések kimutatása nem célja a méhnyakrákszűrésnek, ez csak felesleges további vizsgálatokat, beavatkozást és aggodalmat vonna maga után.

## ■ SEJT- ÉS HPV-VIZSGÁLATTAL VÉGZETT EGYÜTTES SZŰRÉS

2012-ben az Egyesült Államok azon szervezetei, amelyek a méhnyakrákszűrésre ajánlásokat adnak közzé (American Cancer Society [ACS]; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology [ASCCP], American Society for Clinical Pathology [ASCP], US Preventive Services Task Force [USPSTF], American Congress of Obstetricians and Gynecologists [ACOG]) a korábbi évek gyakorlatával szemben egybehangzó ajánlásokat tettek (1. táblázat). Ezekben a 30–65 éves korosztályban két szűrési módszert ajánlanak. a) Háromévente sejtvizsgálat; b) ötévente sejt- és HPV-vizsgálat. A két eljárás közül az utóbbit előnyösebbnek találták (15).

Pozitív HR-HPV, de negatív sejtletet esetén további vizsgálatra van szükség annak megítélésére, van-e a sejtvizsgálat által ki nem mutatott hámelváltozás. Az együttes szűrés alkalmazhatóságát célzó tanulmányok több alkalmazási lehetőséget is vizsgáltak. „Aktív válasz” esetén mindenkit kolposzkópos vizsgálatra utalnak, „passzív válasz” esetén csak szorosabb követést, 1 év múlva ismételt együttes szűrést végeznek. A HPV-kimutatás szűrésbe való bevonása a kolposzkópos vizsgálatok számának a növekedésével járt. Bár az aktív válasz, vagyis az azonnali kolposzkópiára utalásnál kell több kolposzkópos vizsgálatot végezni, de így a szűrés hatékonyabb (16).

1. táblázat

Osztály	ACOG <sup>1</sup> 2009	ACS/ASCCP/ASCP <sup>2</sup> 2012	USPSTF <sup>3</sup> 2012	ACOG 2012
21–29 év	Sejtvizsgálat 2 évente („A” szintű ajánlás)	Sejtvizsgálat 3 évente	Sejtvizsgálat 3 évente	Sejtvizsgálat 3 évente („A” szintű ajánlás)
30–65 év	Sejtvizsgálat és HPV 3 évente együtt („A” szintű ajánlás)	Ajánlott: sejtvizsgálat és HPV 5 évente együtt Elfogadható: sejtvizsgálat 3 évente	Sejtvizsgálat és HPV 5 évente együtt vagy sejtvizsgálat 3 évente („A” szintű ajánlás)	Ajánlott: sejtvizsgálat és HPV 5 évente együtt Elfogadható: sejtvizsgálat 3 évente

1. American Congress of Obstetricians and Gynecologists

2. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, American Society for Clinical Pathology

3. US Preventive Services Task Force

CIN2 = cervicális intraepitheliális neoplasia grade 2; HPV = humán-papillomavírus

A kolposzkópos vizsgálatok számának emelkedése a magyar gyakorlatban érdektelen, mivel hazánkban a kolposzkópiát a nőgyógyászati vizsgálat részeként szokásosan végezzük. Ezzel szemben a nyugati országokban többnyire a sejteltérések további vizsgálatára alkalmazzák, kolposzkópos szakember végzi, és a vizsgálattal egy időben legtöbbször szövettani mintát is vesznek: célzott vagy hurokkimetszés és méhnyak-kaparás formájában. A kolposzkópia ezen gyakorlat mellett nem szűrő, hanem szövettani eredménnyel járó kórismézési módszer.

Az amerikai ajánlások pozitív HR-HPV, de negatív sejtvizsgálati eredmény esetén passzív választ javasolnak: ellenőrzés egy év múlva. Választható módszernek tekintik a HPV-tipizálást (Amerikában a legelterjedtebb HPV-teszt a Hibrid Capture2 nem határozza meg a HR-HPV típusát); HPV16/18-pozitivitás esetén a súlyos hámelváltozás nagyobb veszélye miatt az azonnali kolposzkópiát, egyéb HR-HPV-fajtaéknál pedig ismételt szűrést javasolnak egy év múlva (17).

Számos vizsgálat bizonyította, hogy a HPV bevonásával végzett együttes szűréssel a kóros hámelváltozásokat hamarabb lehet kiszűrni, mint az egyedüli sejtvizsgálattal (18–20).

Negatív HPV- és sejtvizsgálati eredmény esetén, a HPV-kimutatás rendkívül nagy negatív előrejelző értéke miatt a hagyományos 3 évenkénti szűrés helyett az öt évenkénti szűrést is elégségesnek tartják; és ez a módszer költséghatékonyságát biztosítja (15).

### ■ ELSŐDLEGES HPV-SZŰRÉS

A HPV-vizsgálat előnyeinek, elsősorban jó negatív előrejelző értékének, nagyobb érzékenységének és könnyű automatizálhatóságának köszönhetően felmerült az elsődleges szűrésként való alkalmazása is. A HPV-vizsgálat nagy előnye az, hogy a mintavétel nem igényel különös szakértelmet. Míg a sejtvizsgálat érzékenységét nagymértékben a mintavétel minősége határozza meg, a HPV PCR-módszerekkel való kimutatása lényegesen érzékenyebb, és alig függ a mintavétel minőségétől. Ennek köszönhetően vizsgálják a saját kezű mintavétel szűrésre való alkalmazását is. A saját kezű mintavételt követő vizsgálat érzékenysége ugyan alacsonyabb a szakképzett vizsgáló által levett mintához képest, ám ez az érzékenység még így is meghaladja a sejtvizsgálatét (21). Megfelelő szervezés mellett a saját kezű mintavétel alkalmas lehet a jelenleg szűrésben részt nem vevő nők vagy legalábbis azok egy részének az elérésére. Egy olasz tanulmány szerint 4,0%, egy holland szerint pedig 5,2%-kal emelhető ennek segítségével a szűrésben részt vevők aránya (22, 23).

Annak ellenére, hogy az elsődleges HPV-szűrés témakörében számos tanulmány készült, és találta a módszert alkalmazhatónak, jelenleg még egyik ország sem vette be a szokványos szűrési rendszerébe. A módszert a 30–65 éves korosztályban lehetne hatékonyan alkalmazni. Negatív HPV esetén a 3–6

éves visszahívási rendszer működhetne, amelynek pontos gyakoriságát költséghatékonysági vizsgálatok fogják eldönteni. A HPV-pozitív népesség további vizsgálata a fajlagosabb sejtvizsgálattal lenne megvalósítható. Negatív sejt-, de pozitív HR-HPV-vizsgálat esetén célszerű 6–12 havonta elvégezni az együttes (HPV + sejtkenet) vizsgálatot. Kóros sejtek jelenlétében a kolposzkópia (szövettani mintavétel) segítségével lehetne igazolni a hámbeli rákosodás jelenlétét és súlyosságát (24).

Természetesen az eljárásba bevonható a HPV-osztályozás is, és HPV16/18-pozitivitás esetén, a korábban tárgyaltaknak megfelelően, a haladéktalan kolposzkópia is végezhető lenne (17). Az elmúlt évtizedben végzett vizsgálatok meggyőző eredményei alapján néhány éven belül várható olyan szakmai irányelv megjelenése, elsősorban Európában számíthatunk erre, amelyben a harminc év feletti korosztály méhnyakrákszűrésére az elsődleges HPV-kimutatást fogják ajánlani.

Az elsődleges HPV-szűrés ugyanakkor nem csak a fejlett országok előjoga lesz. A fejlődő országok, a végzetesen rossz daganatos mutatóik, a szegényes anyagi helyzetük és a szakemberhiány miatt, a fejlett országokétól merőben eltérő szűrési módszert alkalmaznak. Bár ezek ismertetése nem célja a jelen közleménynek, mégis érdemes tudni róla, hogy a HPV-vizsgálat automatizálhatósága, a vizsgálat nagyfokú érzékenysége és negatív előrejelző értéke miatt a fejlődő országok számára is vonzó megoldás a jelenlegi módszerekkel szemben. Olyan HPV-teszteket alkalmaznak, amelyek 30–60 percen belül eredményt adnak, így alkalmasak az egy ülésben történő kezelésre (fagyasztás, hurokkimetszés), nem igényelnek különleges laboratóriumi háttérrel, és ami nagyon fontos, olcsóbbak, mint a jelenleg szokványosan alkalmazott módszerek. Ezen tesztek érzékenysége ugyan elmarad a fejlett országokban alkalmazottakéhoz képest, ám még mindig sokkal jobb, mint a szűrőként jelenleg alkalmazott módszereké (ecetsavas ecsetelés után szabad szemmel történő megtekintés [VIA], megfelelően képzett sejttenész hiányában végzett sejtvizsgálat).

### ■ HPV-KIMUTATÁS ALKALMAZÁSA A KÖVETÉSBEN

Súlyos elváltozás miatt végzett műtétet követően az újabb elváltozás kialakulásának a veszélye jelentősen nagyobb az átlagnépességhez viszonyítva, ezért az ilyen nők sokéves és szoros követése javasolható. Megfigyelhető, hogy a kúpkimetszést követő két évben a HPV kimutathatósága folyamatosan csökken, az első évben kifejezetten meredeken. Amennyiben a HPV-vizsgálat negatív eredményt ad, az elváltozás kiújulásának az esélye az előzmények ellenére is elenyésző.

Korábban mind az ausztrál, mind az egyesült királyságbeli ajánlások évente javasolták a sejtvizsgálat elvégzését, az utóbbi ennek tartamát 10 évben határozta meg. A 2005-ben Ausztráliában bevezetett ellenőrzési módszer bevonta a követésbe a HPV-kimutatást (25). Amennyiben a műtét után 4–6 hónappal elvégzett sejtvizsgálat és kolposzkópia negatív eredményt ad, a műtét

után 12 és 24 hónappal a sejt- és a HPV-vizsgálat elvégzését javasolják. Ha az utóbbi vizsgálatok két alkalommal negatívak, az asszonyok visszatérhetnek a szokásos szűrési rendszerbe (sejt-vizsgálat 3 évente). Pozitív lelet esetén mindaddig évente ismétlik a HPV-meghatározást és a sejtvizsgálatot, amíg két egymást követő vizsgálat nem negatív (2. táblázat) (26).

2. táblázat

Műtét után eltelt idő	Méhnyak-sejtvizsgálat	Kolposzkópia	HPV-teszt
4–6 hónap	+	+	-
12 hónap	+	-	+
24 hónap	+	-	+

Sejt- és HPV-vizsgálat 12 havonta, amíg két egymást követő alkalommal mindkét vizsgálat negatív eredményt ad

Az angol NHS (National Health Service) 2011-ben bevezetett előírása javasolja, hogy 6 hónappal a műtét után végezzünk sejtkenetvizsgálatot; negatív lelet vagy enyhe elváltozás esetén HPV-meghatározás is szükséges. Amennyiben a HPV-vizsgálat negatív, 3 évenkénti sejtkenetvétele ajánlott, pozitív HPV-vizsgálati eredménynél pedig az évenkénti együttes szűrést javasolja (27).

### ■ ASC-US-LELET OSZTÁLYOZÁSA HPV-VIZSGÁLATTAL

A Bethesda-féle osztályozás szerint az ASC-US-lelet (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) bizonytalan eredetű, enyhe hámlévaltozást jelöl. A sejteltérés hátterében állhat gyulladás, hámlévaltozás vagy HPV-fertőzés is. Az esetek mintegy 5–9%-ban mutatható ki szövettani vizsgálattal CIN2/3. A HPV-kimutatás alkalmas lehet arra, hogy megkülönböztesse az ASC-US-lelet hátterében álló hámlévaltozásokat. ASC-US esetén a HR-HPV jelenlétét 22,5%-ban mutatták ki, súlyos elváltozást pedig csak a HR-HPV-pozitív esetben észleltek (28, 29).

Angol és észak-amerikai irányelvek korábban azt javasolták, hogy ASC-US esetén 6–12 havonta vegyünk sejtkenetet, többszöri ASC-US-nál végezzünk kolposzkópiát is. A legutóbbi irányelvek a HPV-meghatározást is javasolják (17, 27).

ASC-US és HPV-negativitás esetén 3 év múlva kenetvétele és HPV-vizsgálat; pozitív esetben pedig kolposzkópia szükséges. A módszer eredményeképpen a kolposzkópos vizsgálatok száma ugyan emelkedik, ám a CIN-esetek hamarabb kezelhetők (CIN1 esetben több országban végeznek szövetszűrésű kezelést: fagyasztást, lézer- vagy hőkezelést). A HPV-vizsgálat bevonásával az ASC-US-lelettel bíró nők további vizsgálatát, túlkezelését, illetve az ebből adódó kellemetlenségeket is elkerülhetik.

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

A méhnyakrák elleni küzdelem az elmúlt évtizedekben látványos sikereket ért el azokban az országokban, amelyekben jól szervezett szűrőprogram működik. A sikerek ellenére azonban

nem lehetünk elégedettek, mivel a nők körében összességében továbbra is a negyedik leggyakoribb haláloka a méhnyakrák. Annak tükrében, hogy ez az egyik legkönnyebben megelőzhető daganat, az adatok különösen elszomorítóak.

A jövő nagy reménye a kórokozó HPV ellen és a méhnyakrák kialakulásával szemben is hatékony védettséget biztosító védőoltás. Az oltás gyors elterjedésének több akadálya is van, amelyek közül csak az egyik az, hogy drága, a másik a célcsoport előírás szerinti beoltása. A veszélyeztetett nők teljes körű beoltása a fejlődő országokban önmagában is látványosan csökkenti a daganatos megbetegedést és a halálozást, ám a jól működő szűrőprogrammal rendelkező országokban a védőoltástól még teljes átoltottság esetén sem javulnának tovább a méhnyakrákos mutatók. Ezekben az országokban elsősorban a rákelőző állapotot és más rosszindulatú daganatot megelőző hatása miatt lenne kívánatos az oltás elterjedése.

Hatékony méhnyakrák-megelőzés teljes HPV elleni átoltottság esetén sem képzelhető el a másodlagos megelőzés, a rákelőző állapotok szűrése és kezelése nélkül. Az elmúlt években végzett tanulmányok bebizonyították, hogy 30 év feletti nőknél a HPV kimutatása alkalmas lehet a szűrés eredményeinek a javítására akár önmagában, akár a sejtvizsgálattal együtt alkalmazva. 30 év alattiak szűrésének leghatékonyabb módszere továbbra is a sejtvizsgálat, amelynek hatékonysága a folyadék-alapú módszer segítségével valószínűleg javítható.

A HPV-vizsgálat nemcsak szűrővizsgálatban, hanem a műtétet követő ellenőrzéseknél, illetve az ASC-US-kenetek esetében is jól alkalmazható. Ugyanakkor a HPV-szűrés előnye a 30 évnél fiatalabb nőknél nem bizonyított. A HPV-meghatározás Magyarországon is elérhető, de az OEP csak a kóros sejtkeneteknél végzett vizsgálatok költségeit fedezi. A hazai gyakorlatban sajnos az amúgy drága vizsgálatot gyakran olyankor használják, amikor alkalmazása nemhogy előnyökkel nem jár, hanem kifejezetten hátrányos. A HPV-kimutatás ezért sok nőgyógyász szemében nemkívánatos módszerré vált.

A HPV-meghatározás tényeken alapuló bevonása az OEP által fizetett szűrési és követési rendszerbe, kívánatos lenne Magyarországon is. Mindaddig, míg az alapellátásban a HPV-vizsgálat nem végezhető el, a fenti célokból csak önköltséges alapon alkalmazható.

### IRODALOMJEGYZÉK

1. World Health Organization – Human Papillomavirus and Related Cancers Summary Report Update. November 15, 2010.
2. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of the mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904–8.
3. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Konula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: Mathematical modeling analyses. *PLoS Med* 2006;3:e138.
4. Harper DM, Vierthaler SL, Santee JA. Review of Gardasil. *J Vaccines Vaccin*. 2010;1:p11000107.

5. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:1–17.
6. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813–9.
7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423–8.
8. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomson BL et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572.
9. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD et al. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810–9.
10. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, 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;119:1095–101.
11. Priebe AM. 2012 cervical cancer screening guidelines and the future role of HPV testing. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:44–50.
12. Siebers AG, Klinkhamer PJJM, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Bross A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757–64.
13. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1579–88.
14. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12:663–672. Erratum in: *Lancet Oncol* 2011;12:722.
15. Jin XW, Lipold L, McKenzie M, Sikon A. Cervical cancer screening: what's new and what's coming? *Cleve Clin J Med* 2013;80:153–60.
16. Patanwala IY, Bauer HM, Miyamoto J, Park IU, Huchko MJ, Smith-McCune KK. A systematic review of randomized trials assessing human papillomavirus testing in cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:343–53.
17. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Updated Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. 2013.
18. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:249–57.
19. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
20. Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, Voorhorst FJ, Boeke AJ, Zandwijk GR, et al. POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women. *Int J Cancer* 2004;110:94–101.
21. Snijders PJ, Verhoef VM, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, et al. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: a review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2013;132:2223–36.
22. Rossi PG, Marsili LM, Camilloni L, Lossa A, Lattanzi A, Sani C et al. The effect of self-sampled HPV testing on participation to cervical cancer screening in Italy: a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2011;104:248–54.
23. Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rizendaal L, Spruyt JW, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010;340:c1040.
24. Burger EA, Ortendahl JD, Kristiansen IS, Kim JJ. Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *BJC* 2012;106:1571–8.
25. National Health and Medical Research Council. Screening to prevent cervical cancer. Guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities. Canberra: NHMRC, 2005.
26. Heley S. HPV testing in the National Cervical Screening Program—when is it recommended? *Aust Fam Physician*. 2013;42:463–6.
27. Cervical Screening Programme. Implementing HPV triage for women with mild or borderline cervical screening test results and HPV test of cure. Advice to the NHS 2011.
28. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Comparison of the hybrid capture test and polymerase chain reaction in identifying women who have an atypical squamous cell of undetermined significance papanicolaou smear and need colposcopy. *J Low Genit Tract Dis* 1999;3:231–8.
29. Barcelos AC, Michelin MA, Adad SJ, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:904674.