

Az első magyarországi humán papillomavírus központ tapasztalatai (2007–2011)

Galamb Ádám dr. ■ Pajor Attila dr.
Langmár Zoltán dr. ■ Sobel Gábor dr.

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

A humán papillomavírus (HPV) a XXI. század leggyakoribb nemi úton terjedő kórokozója. A daganatkeltő (onkogén) HPV-típusokkal történő fertőzés tehető felelőssé a méhnyakrák 99,7%-ának kialakulásáért. A megelőzésben döntő szerepe van a szűrésnek, amely a méhnyakrák előfordulását és halálózását bizonyítottan csökkentheti. Jelenleg 16 női HPV-centrum működik országszerte, amelyekben egységes irányelvek alapján végeznek szűréseket, tanácsadást és gondozást. Az első központot 2007 márciusában jelen közlemény szerzői hozták létre Budapesten, a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján. *Betegek és módszerek:* A szerzők 1155 páciensnél végeztek HPV-típusvizsgálást, a vírus DNS-ének PCR-módszerrel való kimutatásával. Vizsgálták, hogy ebben a nem válogatott népességben milyen arányban mutatható ki a HPV-vel való fertőzöttség, milyen a különböző genotípusok, illetve a magas kockázatú (onkogén) típusok aránya, milyenek a fenti mutatók korcsoportokra vetítve, valamint milyen arányban mutatható ki egyidejűleg citológiai eltérés. A szerzők a központban elvégzett szűrések adatait összehasonlították a fejlett országokban talált eredményekkel, és választ kerestek arra, vajon magasabb-e a vírussal való fertőzöttség aránya a hazai népességben. *Eredmények:* A páciensek 55,5%-ában volt kimutatható a vírus valamelyik típusa, 38,5%-ában az onkogén típusok egyike. A HPV-vel való fertőzöttség aránya a 15 és 25 év közötti korosztályban volt a legmagasabb (62,9%). A magas kockázatú típusok között a 16-os volt a leggyakoribb, 19,5%-os aránnyal. A magas kockázatú vírussal való fertőzöttség mellett 32,1%-ban fordult elő egyidejű citológiai eltérés, s ezek több mint kétharmadában (70,6%) több magas kockázatú típus egyidejű jelenlétét igazolták. A citológiai eltéréssel járó esetekben 32%-ban volt kimutatható a 16-os típus. *Következtetések:* A szerzők által vizsgált, nem válogatott népesség fertőzöttségének aránya meghaladja a nemzetközi adatokat. Figyelemre méltó a legfiatalabb korosztály magas fertőzöttségi aránya, valamint a több onkogén típusal való egyidejű fertőzöttséggel járó magasabb kockázat. A 16-os és a 18-as típus magas daganatkeltő képessége szembevetve az általunk vizsgált csoportban, de nem elhanyagolható az 51-es és a 31-es típus szerepe sem. Orv. Hetil., 2011, 152, 1804–1807.

Kulcsszavak: humán papillomavírus-fertőzés, méhnyakrák, rákmegelőző állapot, szűrés

Results of the first human papilloma virus center in Hungary (2007–2011)

Human papilloma virus (HPV) is the most common sexually transmitted infection in the 21st century. It has been established that infections with specific HPV types are contributing factors to cervical cancer. Approximately 99.7% of cervical cancers are associated with high risk HPV types. HPV testing plays an important role in the prevention, by decreasing the prevalence and the mortality of cervical cancer. There are 16 HPV-centers operating in Hungary, in which patients undergo HPV screening, cervical exams, and treatment based on standardized guidelines. *Patients and methods:* The first HPV-center was founded in 2007 in Budapest, at the 2nd Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University. This study aimed to define the presence and prevalence of HPV-DNA in the cervical swab samples obtained from patients in our center. Authors conducted to assess the age-specific-prevalence, and HPV type distribution, the associated cervical abnormalities, comparing our results with international data. *Results:* Overall 1155 woman underwent HPV-testing and genotyping, using polymerase chain reaction. Overall, 55.5% of patients had positive test for HPV DNA types, in which 38.5% for high-risk HPV DNA. Overall prevalence was the highest among females aged 15 to 25years (62.9%). The most common HPV type found was the high risk type 16 (19.5% among the patients with positive HPV testing). Presence of high risk HPV with concurrent cervical

cytological abnormality was in 32%. More than two-thirds of woman with cytological atypia (70.6%) were infected with two or more high risk HPV types. HPV 16 was detected in 32% of patients with cytological abnormalities. *Conclusions:* The results suggest that the prevalence of HPV in this study population exceeds the international data. The results attracts the attention the peak prevalence of the high risk types in the youngest age-group, and the higher risk of cervical abnormality in case of presence of two or more HPV types. The dominance of type 16 and 18 was predictable, but the strong attendance of type 51 and 31 among patients who had cytological atypia, was slightly surprising. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1804–1807.

Keywords: human papillomavirus infection, cervical carcinoma, preblastomatosis, screening

(Beérkezett: 2011. szeptember 7.; elfogadva: 2011. szeptember 26.)

Rövidítések

ASCUS = (atypical squamous cell of undetermined significance) atípusos laphámsejtek nem meghatározható jelentőséggel; ASC-H = (atypical squamous cells, can not exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) atípusos laphámsejtek, nem zárható ki H-SIL jelenléte; CIN = cervicalis intraepithelialis neoplasia; HPV = humán papillomavírus; H-SIL = (high grade squamous intraepithelial lesion) kifejezett intraepithelialis laphámelváltozás; L-SIL = (low grade squamous intraepithelial lesion) enyhe fokú intraepithelialis laphámelváltozás; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz láncreakció

A méhnyakrák világszerte a második leggyakoribb rosszindulatú betegség a fiatal nők között az emlő rosszindulatú daganata után. Évente 371 000 méhnyakrákot kórisméznek világszerte, és körülbelül 240 000 nő esik a betegség áldozatául. Az esetek 83%-a fejlődő országokra esik, ahol a női daganatok 15%-át teszi ki. A méhnyakrák előfordulása Európában kevesebb mint 15/100 000/év, míg a fejlődő országokban ennek a kétszerese (30/100 000/év) [1, 2, 3]. Magyarországon a Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint évente 1500–1600 új esetet kórisméznek, és 500 beteg hal meg e betegség következtében. Hazánkban a halálozási átlag két-háromszorosa az európai átlagnak, és ezek az adatok 10 éve változatlanok. Az összes emberi daganat 6,7%-ának és a méhnyakrákok 99,7%-ának kialakulásáért az onkogén HPV (humán papillomavírus) -típusokkal való fertőzés tehető felelőssé [1].

A betegség megelőzésében döntő szerepe van a szűrésnek és a HPV tipizálásának, amely a méhnyakrák előfordulását és halálozását bizonyítottan csökkentheti [1]. Jelenleg 16 női HPV-központ működik országszerte, amelyekben egységes irányelvek alapján végeznek citológiai szűrést, HPV-tipizálást, szűkség esetén kezelést és tanácsadást. Az első központot 2007 márciusában hoztuk létre Budapesten, a Semmelweis Egyetem II. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, amely azóta folyamatosan és eredményesen működik.

Vizsgált betegek és módszerek

Központunkban 2007 és 2011 között 1155 személynél végeztünk HPV-meghatározást, legtöbbször citológiai kenetvétellel egybekötve. A páciensek egy része saját esetleges HPV-fertőzöttségét kívánta felmérni, másik részénél a korábbi citológiai vizsgálat során HPV jelenlétének gyanúja merült fel, ezért kérték a vizsgálatot. Kisebb részben pozitív sejtkenet vagy már kóros szövettani lelet birtokában („posztoperatív tipizálás”) jelentkeztek a centrumban. A vírus DNS-ét a méhnyak váladékából vett mintából PCR-módszerrel mutatta ki a GenoID laboratórium. Vizsgáltuk, hogy ebben a nem válogatott népességben milyen arányban mutatható ki a HPV-vel való fertőzöttség, milyen a különböző genotípusok, illetve a magas kockázatú típusok aránya, és milyenek a fenti mutatók korcsoportokra vetítve. Megvizsgáltuk továbbá, hogy a HPV jelenléte mellett milyen arányban mutatható ki egyidejű citológiai eltérés, milyen fokúak az eltérések a Bethesda-osztályozás, illetve a sejtkenetek eltéréseivel járó esetekben, mely vírustípusok mutathatók ki és milyen arányban. Az alacsony kockázatú HPV-genotípusokat (például: 6, 11) és az úgynevezett „NA” (nem azonosítható) változatokat egy-egy közös csoportba soroltuk, az onkogén típusokat egyenként vizsgáltuk.

A központunkban elvégzett szűrések adatait összehasonlítottuk a fejlett ipari országokban mért eredményekkel, és választ kerestünk arra, vajon magasabb-e a vírussal való fertőzöttség aránya a hazai populációban.

Eredmények

A páciensek 55,5%-ában lehetett kimutatni a vírus valamely genotípusának DNS-ét, ebből 38,5%-ban az onkogén típusok egyike (is), a maradék 17%-ban pedig az alacsony kockázatú és a nem azonosítható típus volt jelen. Korcsoportokra vetítve a HPV-fertőzöttség a 15 és 25 év közötti korosztályban volt a legmagasabb (62,9%), de 50% feletti volt a 26 és a 45 év közötti

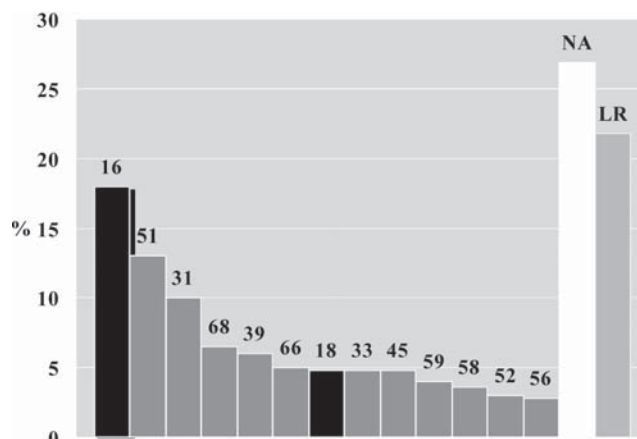
1. táblázat | HPV-pozitivitás korcsoportok szerinti bontásban (HPV: humán papillomavírus)

	Tipizálások száma	HPV-negatív (-)	HPV-pozitív (+)
Összes páciens	1155	44,5%	55,5%
15–25 év	251	37,1% (n = 93)	62,9% (n = 158)
26–45 év	792	43,8% (n = 347)	56,2% (n = 445)
46–55 év	88	70,4% (n = 62)	29,6% (n = 26)
56 év felett	24	50% (n = 12)	50% (n = 12)

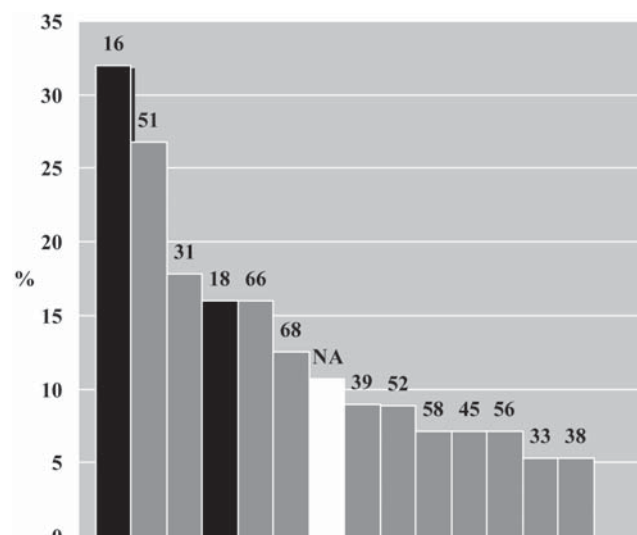
korosztályban is (56,2%) (1. táblázat). A legfiatalabbak csoportjában az összes vírusfertőzött között 70%-ban volt jelen a magas és 30%-ban az alacsony kockázatú típus. Az 1. ábra mutatja be a különböző HPV-genotípusok előfordulási gyakoriságát a HPV-pozitív leletek százalékában. Az onkogén típusok között a 16-os volt a leggyakoribb, 19,5% az összes fertőzött között, ezt követte az 51-es és a 31-es típus (12,4, illetve 10,1%), majd a többi onkogén típus kisebb arányokban fordult elő. A nem azonosítható típus 26,9%-ban volt jelen, 21,8%-ban az alacsony kockázatú típusok egyike volt kimutatható. Az onkogén genotípussal való fertőzöttség mellett, 32,1%-ban (445-ből 143 esetben) állt fenn egyidejű citológiai eltérés, ebből 45 esetben ASCUS, 68 esetben CIN I, 24 esetben H-SIL (CIN II vagy CIN III), két esetben ASC-H fordult elő. A 143, citológiai eltéréssel járó eset 70,6%-ában (101 eset) pedig több onkogén típus egyidejű jelenléte volt kimutatható. Amennyiben a sejtkenetben L-SIL-t vagy H-SIL-t észleltek, az onkogén vírusok egyike minden alkalommal jelen volt egyidejűleg. A citológiai eltéréssel járó esetekben 32%-ban volt kimutatható a 16-os, 26,8%-ban az 51-es és 17,8%-ban a 31-es típus (2. ábra). Figyelemre méltó, hogy a citológiai eltérések 10,7%-ban az úgynevezett „nem azonosítható” vírusok egyik típusát mutatták ki.

Megbeszélés

Az ambulanciára jelentkezők HPV-fertőzöttsége jóval meghaladja a nemzetközi irodalomban közölt átlagot. Világszerte 10%-ra becsülik a normál citológiai lelettel bíró páciensek HPV-fertőzöttségi rátáját [4]. Az általunk vizsgált mintában ez a szám jelentősen magasabb, 49,2% (1012-ből 498 eset) volt, az Amerikai Egyesült Államokban ugyanez az érték 39,2%, Chilében 29,2%, Afrikában átlagban 22% körüli, míg egy olaszországi tanulmányban (Torino) mindössze 9%-os fertőzöttséget találtak [5, 6, 7]. A harmadik világ bizonyos országaiiban (Uganda) a pontprevalencia a 75%-ot is meghaladja [8]. A magas rizikójú típusok aránya a tumorcitológiai eltéréssel nem bíró esetekben a hazai mintában 29,8%



1. ábra | Humán papillomavírus (HPV) -genotípusok gyakoriság szerinti megoszlása a HPV-pozitív leletek százalékában (LR: low risk – alacsony kockázatú; NA: nem azonosított kockázatú)



2. ábra | Humán papillomavírus (HPV) -genotípusok gyakoriság szerinti megoszlása a citológiai eltéréssel járó esetekben (NA: nem azonosított kockázatú)

volt, míg az Amerikai Egyesült Államokban 26,7%, Chilében 15,1%, Olaszországban 7,1% [5, 6, 7].

A genotípusok megoszlási gyakoriságát tekintve világvizsgálatban a 16-os és a 18-as a két leggyakoribb onkogén változat, ezzel szemben a fenti eredmények szerint hazánkban a leggyakoribb 16-os típus (19,5%) mellett a 18-as jóval ritkább (5,3%), s ez megegyezik az Amerikai Egyesült Államokban (16, illetve 7%) és Chilében észlelt arányokkal; megjegyzendő, hogy az utóbbi vizsgálatban a 18-as típust szinte egyáltalán nem észlelték [9]. A tanulmányok alapján Afrikában az 51-es típus előfordulása a leggyakoribb. Figyelemre méltó a legfiatalabb korosztály magas fertőzöttségi aránya, amely a fejlett országok adataival vethető össze: 20 és 24 év között az Amerikai Egyesült Államokban 45%, a vizsgált hazai népességben pedig 63% [10]. Nemzetközi adatok szerint 30 éves kor felett a HPV prevalenciája erősen csök-

ken, az általunk vizsgált népességben mérsékelt csökkenést észleltünk [11].

A több onkogén típusal való egyidejű fertőzöttséggel járó magasabb kockázat logikusnak tűnik, azonban az erre vonatkozó nemzetközi adatok szegényesek. A 16-os és a 18-as típus magas onkogén potenciálja régóta ismert, a méhnyakrákok 70%-áért ez a két genotípus felelős [12]. Ez a tendencia az általunk vizsgált populációban is követhető volt. Az 1. és a 2. ábra összevetéséből kitűnik az 51-es és a 31-es típus erős daganatkeltő potenciálja is, amelyek nemcsak gyakoriságban, hanem a citológiai pozitívítás melletti előfordulásukban is szorosra követik a 16-os típust. A laboratórium, amellyel magunk is együttműködtünk, számos HPV-genotípust „nem azonosított kockázatu”-ként (NA) sorol be, vagyis eddig még ismeretlen fokú kockázatot hordoz. Más források ezen típusok közül néhányat (26, 53) „lehetséges, hogy magas rizikójú”-ként említenek, ami mást jelent, tehát nincs egységes álláspont a „nem azonosítható” típusokat illetően [13].

Érdekes, hogy a centrumban megfordult páciensek 26,9%-ában és a citológiai eltéréssel járó esetek 10,7%-ában az NA vírusok egyik típusát mutattuk ki. Ez utóbbi felveti annak lehetőségét, hogy az NA megnevezés mögött valójában több eddig azonosíthatatlan, magas rizikójú típus állhat. Lehetséges azonban, hogy az „NA” csak egy korábban jelen lévő ismert onkogén típus DNS-ének maradványa, amely az immunrendszer működése következtében eliminálódott, ám a jelenlegi laboratóriumi technika még nem képes pontosabban azonosítani.

A legújabb szakirodalmi adatok szerint a HPV-típzálással kiegészített citológiai vizsgálat egyértelműen magasabb érzékenységgel a méhnyak rákmegelőző állapotainak szűrésében és előrejelzésében, mint önmagában a citológiai kenetvétele [14]. Harmincéves kor alatt, negatív citológiai lelet és HPV-teszt birtokában a szűrést követő 10 évben CIN III vagy súlyosabb elváltozás kialakulásának esélye kevesebb mint 2% [15].

Az általunk közölt eredmények összhangban vannak a fentiekben idézett szerzők megfigyeléseivel és azzal a gyakorlattal, amely szerint a magas rizikójú típusokat hordozó páciensek magasabb kockázatu csoportba sorolandók a méhnyak rosszindulatú elváltozásainak kialakulása szempontjából. Megfigyeléseink alátámasztják a vírus vizsgálatának jelentőségét, különösen a perzisztáló HPV-infekció prediktív értékét a rákmegelőző állapotok kialakulásának előrejelzésében.

Irodalom

- [1] Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, N. M. és mtsai: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.*, 1999, 189, 12–19.
- [2] International Agency for Research on Cancer. Available at: http://www.iarc.fr/ENG/Press_Releases/Evaluation.pdf. Accessed November 29, 2005.
- [3] Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. és mtsai: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005, 55, 74–108.
- [4] De Sanjosé, S., Diaz, M., Castellsague, X. és mtsai: Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in woman with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007, 7, 453–459.
- [5] Peyton, C. L., Gravitt, P. E., Hunt, W. C. és mtsai: Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. *J. Infect. Dis.*, 2001, 183, 1554–1564.
- [6] Ferreccio, C., Corvalán, A., Margozzini, P. és mtsai: Baseline assessment of prevalence and geographical distribution of HPV types in Chile using self-collected vaginal samples. *BMC Public Health*, 2008, 8, 78.
- [7] Ronco, G., Ghisetti, V., Segnan, N. és mtsai: Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy. *Eur. J. Cancer*, 2005, 41, 297–305.
- [8] Banura, C., Franceschi, S., Doorn, L. J. és mtsai: Infection with human papillomavirus and HIV among young woman in Kampala, Uganda. *J. Infect. Dis.*, 2008, 197, 555–562.
- [9] Markowitz, L. E., Sternberg, M., Dunne, E. F. és mtsai: Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in the United States. National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J. Infect. Dis.*, 2009, 200, 1059–1067.
- [10] Dunne, E. F., Unger, E. R., Sternberg, M. és mtsai: Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*, 2007, 297, 813–819.
- [11] Wright, T. C. Jr., Schiffman, M.: Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N. Eng. J. Med.*, 2003, 348, 489–490.
- [12] Bosch, F. X.: Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*, 2008, 26 (Suppl. 10), K1–K16.
- [13] Muñoz, N., Castellsagué, X., de González, A. és mtsai: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006, 24 (Suppl. 3), S1–S10.
- [14] Cuzick, J., Clavel, C.: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*, 2006, 119, 1095–1101.
- [15] Kjaer, S., Hogdall, E.: The absolute risk of cervical abnormalities in high risk human papillomavirus-positive, cytologically normal woman over a 10-year period. *Cancer Res.*, 2006, 66, 106–130.

(Galamb Ádám dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: galamb.adam@gmail.com)