

Humán papillomavírus asszociált méhnyak-megbetegedések Magyarországon: epidemiológia és a HPV-típusok összefüggése a párhuzamosan végzett citológiai diagnózissal

Szentirmay Zoltán dr. ■ Veleczki Zsuzsa ■ Kásler Miklós dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A humán papillomavírus (HPV) perzisztáló fertőzése a méhnyakrák és a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN), valamint több más lokalizációjú daganat legfőbb okozója. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy döntően a magas rizikójú HPV-típus lehet felelős ezeknek a daganatoknak és rákmegelőző állapotainak kialakulásáért. Azonban nincs információnk arról, hogy milyen a HPV-típusok gyakorisági eloszlása cervicalis intraepithelialis neoplasiákban, és milyen összefüggés van a HPV-gyakorisági eloszlás és a párhuzamosan végzett citológiai diagnózis között. **Célkitűzés:** Ebben a munkában új adatokat kívántunk szolgáltatni a HPV-vel összefüggő daganatos betegségek 2009–2015 közötti előfordulási gyakoriságáról és halálozási arányáról Magyarországon. Célunk volt vizsgálni a méhnyak citológiai diagnózisa és mellette egyidejűleg elvégzett HPV-tipizálás összefüggéseit, végül azt, hogy a HPV-ellenes vakcinák várhatóan milyen hatékonysággal képesek megelőzni a méhnyakrákot.

Módszer: A HPV-vel összefüggő daganatok epidemiológiai adatai a Nemzeti Rákregiszterből származnak. A HPV-tipizálás Linear Array HPV Genotyping Test segítségével történt. Az egyidejűleg elvégzett méhnyak-citológiai vizsgálatot és HPV-tipizálást 2006 és 2016 között gyűjtött összesen 2048 mintán végeztük.

Eredmények: Magyarországi epidemiológiai adataink szerint a szájüregi, oropharynx-gége és anogniális régiókat tekintve a leggyakoribb daganatos előfordulás férfiaknál a gégerák, nőknél a méhnyakrák. A fej-nyaki carcinomák előfordulási gyakorisága a 2009–2015 közötti időintervallumban férfiaknál nem változott, nőknél a nyelvgyöki laphámrák incidenciája fokozatosan nőtt, a méhnyakrák előfordulási gyakorisága a 2011–2015 közötti időszakban szintén emelkedett. Meghatároztuk az egyszeres és egyidejű többszörös HPV-fertőzés klinikai jelentőségét, és vizsgáltuk a HPV-típusok gyakorisági eloszlását, valamint összefüggését a citológiai diagnózissal CIN-ben. Azt találtuk, hogy az IACR Working Group által a valószínűleg/ esetleg carcinogen pHR-HPV csoportba sorolt vírusoknál a citológiai negativitás jóval magasabb (56% versus 47%), a HSIL-pozitivitás viszont jóval alacsonyabb volt (9,7% versus 17,9%), mint a HR-HPV csoportban. A többszörös vírusfertőzés a HPV-típusoktól függetlenül magas rákkockázatot jelent. A HPV16 nemzetközi közleményekből ismert előfordulási gyakorisága méhnyakrákban kétszerese annak, amit mi CIN-ben találtunk (60% versus 30%). A HPV18 carcinomában a második leggyakoribb, CIN-ben a kilencedik. A HR-HPV35 sokkal ritkább, a pHR-HPV53, a pHR-HPV66 és a pHR-HPV73 viszont gyakoribb CIN-ben, mint carcinomában. A HPV-ellenes védőoltások preventív hatását értékelve jelentős különbségeket találtunk akkor, ha az egyik betegcsoportban mintánként csak egy, a másikban egyszerre több HPV is elfordult.

Következtetések: Nőknél a nyelvgyöki laphámrák (CO1) incidenciája évről évre egyenletesen emelkedik, másrészt a méhnyakrák (C53) előfordulási gyakorisága 2011–2015-ben az előző évekhez viszonyítva szintén fokozatosan emelkedik.

A 9-valens vakcina által lefedett HPV-típusok preventív hatása összesítve 80,3%. Ez az arány azonban magasabb is lehet annak következtében, hogy az egyes HPV-típusok transzformálóképessége nem azonos, így a rákban előforduló irodalmi HPV-gyakoriságokat figyelembe véve a 9-valens vagy a 2- és 4-valens vakcina preventív hatása elérheti a 93%-ot vagy a 73%-ot. Bár a nyolc pHR-HPV biológiailag kétségtelenül aktív, mégsem kell őket bevonni a populációsintű HPV-DNS alapú méhnyakrákszűrési programba.

Orv Hetil. 2017; 158(31): 1213–1221.

Kulcsszavak: epidemiológia, HPV-tipizálás, többszörös HPV-fertőzés, cervixcitológia

Human papillomavirus associated cervix uteri morbidity in Hungary: epidemiology and correlation with the HPV types and the simultaneous cytological diagnosis

Introduction: Persistent infection of human papillomavirus is known to cause cervical intraepithelial neoplasia or cancer in the cervix uteri and other HPV-associated cancers in different localization. Based on epidemiological and biological data, principally the high risk HPV is responsible for development of cervical these cancers. However, we have no information about the frequently distribution of different HPV types and what is the correlation between the HPV types and cytological diagnosis in cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Aim: In this paper, we are going to present new data involving incidence and mortality of HPV-associated cancers during the period of 2009–2015 in Hungary. We are also going to investigate the correlation of cervical cytological diagnosis and HPV typing, and the preventive effect of HPV vaccination.

Method: The epidemiological data spring from the National Cancer Registry. HPV typing was performed by Linear Array HPV Genotyping Test. Simultaneous cytological diagnosis and HPV typing was carried out on 2048 cytological samples collected in period of 2009–2016.

Results: According to the epidemiologic data, the most frequently occurring HPV-associated cancer is the laryngeal carcinoma in man, and the cervical cancer in woman in Hungary. During the 2009–2015 time intervals, the frequency distribution of head and neck cancers was not changed in man, but the incidence of tongue root squamous cell carcinomas was gradually increasing in woman. We have defined the clinical significance of single and simultaneously multiple HPV infection and have investigated the correlation of the HPV frequency distribution and cytological diagnosis in CIN. It was found that in the cytological negativity of probably/possibly carcinogen pHR-HPV group classified by IACR was much more frequent as in HR-HPV group (56% versus 47%). The presence of simultaneous multiplex HPV infection betokens an increased cancer risk. According to the international publications, the ratio of HPV16 just twice as big as in cervical cancer, what we found in CIN (60% versus 30%). The frequency order of the HPV18 is 2nd in cancer, and 9th in CIN. Comparing the frequency distribution of HR/pHR-HPVs in cervical cancer and CIN, the HR-HPV35 is very rarely occurring in CIN, the pHR-HPV56, 66, and 73 is more frequently seen in CIN as in carcinoma. Appreciated the preventive value of anti-HPV vaccines, we have found a significant differences in group with 1 HPV/sample and in group with more than 1 HPV/sample.

Conclusion: The frequency distribution of tongue root squamous cell carcinoma and cervical cancer was gradually increasing in woman. The overall preventive effect of 9-valent vaccine is 80.3%. This preventive value should be higher because of the transformation ability of the different HPV types is not same. Out of consideration for HPV incidence in cancer, the preventive effect of 9-valent or 4-valent vaccines might reach to 93% or 73%. However, the pHR-HPVs are biologically active, it is not sufficient for the inclusion of these HPV types into population-wide HPV-DNA based cervical screening programs.

Keywords: epidemiology, HPV typing, multiplex HPV infection, cervical cytology

Szentirmay Z, Veleczki Zs, Kásler M. [Human papillomavirus associated cervix uteri morbidity in Hungary: epidemiology and correlation with the HPV types and the simultaneous cytological diagnosis]. *Orv Hetil.* 2017; 158(31): 1213–1221.

(Beérkezett: 2017. május 24.; elfogadva: 2017. június 22.)

Rövidítések

CDK = ciklindependens kináz; CIN = (cervical intraepithelial neoplasia) cervicalis intraepithelialis neoplasia; FHIT = fragile histidine triad; HPV = humán papillomavírus; HR = (high risk) magas rizikójú; HSIL = magas rizikójú laphám intraepithelialis laesio; IACR = International Agency for Cancer Research; L1 gén = a HPV nagy burokfehérjéjét kódoló gén; LR = (low risk) alacsony rizikójú; LSIL = alacsony rizikójú laphám intraepithelialis laesio; PCR = polimeráz láncreakció; pHR-HPV = valószínűleg/lehetségesen rákkeltő HPV; RB = retinoblastoma

A humán papillomavírus (HPV) perzisztáló fertőzése a méhnyakrák és a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) legfőbb okozója [1]. Mindemellett több szerv, így a hüvely és vulva, a perianalis régió, a szájüreg, a

nyelvgyök, garat, garatmandula és gége laphámrákjainak kialakulásáért is változó mértékben felelős, továbbá a laryngealis papillomatosis és condyloma kiváltó oka. A HPV mintegy 8000 nukleotid hosszú, gyűrű alakú DNS-vírus, amelynek legalább 118 típusa ismert és ebből legfeljebb 37–40 α -genotípus képes a genitoanalízis régiót megfertőzni [2]. A rendelkezésre álló adatok viszont arra utalnak, hogy döntően a magas carcinogen rizikójú (HR) HPV-típus lehet felelős a méhnyakrák és rákmegelőző állapotok kialakulásáért. Az L1 gén DNS-szekvenciája alapján a genetikailag rokon HPV-típusok elkülönülő alcsoportokat alkotnak [2, 3]. Legutóbb az IACR Working Group foglalkozott a HPV-rizikócsoportokkal és a genetikai hasonlóság, valamint a méhnyakrákban előforduló gyakoriság alapján új HPV-csoportosítást javasolt [4]. Az IACR Working Group által az *LA csoport-*

ba sorolt 12 legerősebben rákkeltő magas rizikójú vírus az *a5* (HPV51), az *a6* (HPV56), az *a7* (HPV18, 39, 45, 59) és az *a9* (HPV16, 31, 33, 35, 52, 58) alcsoportba került. Kevesebb bizonyíték alapján az IACR Working Group az *a7* alcsoportban található HPV68-at 2A (valószínűleg rákkeltő) csoportba sorolta. Az *a5* és *a6* csoportban további hét, az előbbiekkal genetikailag rokon HPV-típus (HPV26, 53, 66, 67, 70, 73, 82) is megjelent, mint lehetségesen rákkeltő 2B carcinogen vírus. Az *a6* és *a9* alcsoportban lévő HPV30 és HPV34 bár a többi HPV-vel genetikailag rokon, e rokonságon kívül jelenleg nincs bizonyíték arra, hogy rákkeltő vírusok lennének.

Világszerte a HPV16 mintegy 60%-ban, a HPV18 10–15%-ban felelős a méhnyakrák kialakulásáért azáltal, hogy a gazdasejtek genomjába integrálódva képes azok p53 és RB (retinoblastoma) tumorszuppresszor génjeit inaktíválni [5, 6]. Azonban nem rendelkezünk pontos információval arról, hogy valójában hány kópia vírus-DNS elég a gazdasejt malignus transzformálásához.

A méhnyakrákok és rákmegelőző állapotok több mint 99%-ában a HPV jelen van [7]. A daganatok kialakulásáért a perzisztáló HR-HPV jelenléte szükséges, mégis a fertőzések csak nagyon kis hányada jut el a rosszindulatúság stádiumáig. A szexuális úton történő HPV-fertőzés becslések szerint nagyon gyakori, az előfordulási gyakoriságról azonban jelenleg nincs megbízható adat Magyarországon, de nagyon valószínű, hogy a női lakosság fertőzöttsége legalább 25–30%. A legtöbb fertőzött nő azonban rendelkezik annyi immunvédelemmel, hogy rendszerint két év alatt vírusmentessé válik és csupán körülbelül 4%-ukban megy át a folyamat CIN-be [8].

A fejlett országokban 1950 óta a Pap-kenetek (dr. George Papanicolaou után) használatosak a CIN és méhnyakrák szűrésére. Ezen eljárás eredményeként a méhnyakrák ezekben az országokban drámaian csökkent, mégis az időközben bevezetett folyadék alapú (liquid based) citológiai módszerrel együtt is a citológiai kép szubjektív interpretációját és ebből adódóan hibás következtetések előfordulását látjuk még jól képzett citopatológusok körében is. A kóros citológiai kép elsődlegesen a HPV-fertőzés következménye, azonban különböző gyulladási állapotok vagy mintavételi különbségek fals pozitív citológiai diagnózishoz vezethetnek. A hibás citológiai osztályozás felesleges beavatkozásokat okozhat, úgymint ismételt mintavétel, szükségtelen kolposzkópia vagy biopszia. A citológiai diagnózis finomítására, illetve a HPV-fertőzés kimutatására legújabbban bevezetésre került a p16 immunhisztokémia. A p16 fehérje alapvető funkciója a sejtek osztódási ciklusba történő belépésének gátlása, éppen ezért nehéz megérteni, hogy súlyos fokú méhnyakrák-dysplasiákban a p16 fehérje magas szintje mellett hogyan borul fel a sejtciklus normális szabályozása [9].

Citológiai mintából elvégezhető Linear Array HPV Genotyping Test (Roche) genotipizálási célokra több mint 10 éve rendelkezésre áll. Legújabbban kifejlesztésre került egy teljesen automatizált HR-HPV DNS-detekci-

ós eljárás (COBAS 4800 Test, Roche Molecular System, Pleasanton, CA), ami szűrővizsgálatokra alkalmas. A fent említett PCR-alapú HPV-DNS-kimutatási eljárások szenzitivitása legalább 20–25%-kal nagyobb, mint a cervixcitológiáé, és jelentősen növelik a méhnyakrákszűrési programok hatékonyságát azáltal, hogy kimutatják a HR-HPV jelenlétét és elkerülhetővé teszik a szükségtelen klinikai beavatkozásokat.

Az egyes HPV-típusok előfordulási gyakorisága régióként eltérő, és ennek következtében a HPV-vel összefüggő daganatok epidemiológiája is különböző. Ezért a Nemzeti Rákregiszter segítségével új magyarországi adatokat kívántunk szolgáltatni a HPV-vel összefüggő daganatos betegségek 2009–2015 közötti előfordulási gyakoriságáról és halálzási arányáról. Nincsenek konkluzív adatok az irodalomban a HPV-típusok előfordulási gyakoriságáról rákmegelőző állapotokban és ezek összefüggéséről a citológiai diagnózissal. Ezért 2048, egyidejűleg végzett PCR-alapú HPV-tipizálás és ugyanabból a mintából felállított citológiai diagnózis segítségével adatokat kívántunk kapni arról, hogy a méhnyak különböző rákmegelőző állapotaiban milyen az esetlegesen vagy ténylegesen rákkeltő HPV-típusok gyakorisági eloszlása összehasonlítva a méhnyakrákban közölt, hasonló gyakorisági eloszlásokkal, és ezen az alapon milyen stratégia javasolható a méhnyakrákszűrés esetére. Továbbmenve, a teljes és nagyszámú HPV-tipizálás segítségével arról is kaphatunk információt, hogy a rendelkezésre álló kettő-, négy- és kilenckomponensű HPV-ellenes vakcinák várhatóan milyen hatékonysággal képesek megelőzni a méhnyakrákot.

Betegminták és módszer

A HPV-vel összefüggő daganatok epidemiológiai adatai a Nemzeti Rákregiszterből, halálzási adatai törvényi felhatalmazás alapján a Központi Statisztikai Hivatalból származnak. Ezeket az alábbiak szerint csoportosítottuk, különvéve a férfiakat és nőket. A régiók megnevezése után a hozzá tartozó ICD-10 kódok szerepelnek a csoportosításban.

1. Fej-nyaki laphámrákok
 - a) Szájüreg (OSCC): CO2 (nyelv), CO3 (fogíny), CO4 (szájfenék), CO5 (szájpad), C13 (algarat).
 - b) Oropharynx (OPLCC): CO1 (nyelvgyök), CO9 (garatmandula), C10 (szájgarat), C11 (orrgarat), C12 (sinus pyriformis).
 - c) Gége (LSCC): C32 (gége).
2. Szeméremtest-laphámrákok: C51.
3. Hüvelylaphámrákok: C52.
4. Méhnyaklaphámrákok: C53.
5. Hímveszőlaphámrákok: C60.
6. Perianalis laphámrákok: C21.

A HPV-tipizálást a Linear Array HPV Genotyping Test (Roche) segítségével rutin cervixcitológiai mintákon végeztük, és az alábbi típusokat különböztettük meg: HPV6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45,

51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 és CP6108.

Az egyidejűleg elvégzett méhnyak-citológiai vizsgálat és HPV-típezés 2006 és 2016 között gyűjtött összesen 2048 mintán történt. Kenetkészítés után a vizsgáló a mintavevő eszközt kettétörte és sejtszuszpenzió céljára kialakított pufferbe tette és a kenettel együtt beküldte HPV-típezésre. Így az eszközön maradt nyálkahártyahámsejtek a folyadékba kerülnek. A laboratóriumban a folyadékot centrifugáltuk, az üledékből DNS-t izoláltunk, majd HPV-kimutatást végeztünk. Egyes esetekben, amikor sejtszuszpenzió nem állt rendelkezésre, citológiai kenetről leoldott sejteken végeztük el a HPV-típezést.

A HPV-ellenes védőoltások preventív hatását citológiai kenetekben előforduló alábbi 12 HR-HPV jelenléte esetén vizsgáltuk: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Azt határoztuk meg, hogy hány százalékban fordulnak elő olyan HR-HPV típusok, amelyek ellen nincs vakcináció. Többes HPV-fertőzésnél szükséges a mintánként egy jellemző HPV-típus meghatározása, ezért itt alcsoportokat határoztunk meg, hogy kiválasszassuk a megfelelő HPV-típust. A kiválasztás szempontjai: 1. Ha csak egy HR-HPV volt a mintában pHR-HPV-k és LR-HPV-k mellett, akkor mindegyiket kiválasztottuk (123 minta). 2. Ha csak a védőoltások által maximálisan lefedett HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 vírus közül több is előfordult a mintában, közülük most is és a további alcsoportoknál is mindig a rákban leggyakoribb típust választottuk (95 minta). 3. Ha a védőoltások által nem lefedett HR-HPV típusok fordultak elő egyéb pHR-HPV és LR-HPV típusok mellett, akkor a HR-HPV-eket választottuk ki (négy minta). 4. Ha a mintában a HPV-vakcinák által lefedett és nem lefedett HPV-típusok

együtt fordultak elő, akkor mindig a védőoltással nem lefedett HPV35, 39, 51, 56, 59 közül választottunk egyet, amennyiben közülük több is jelen volt, vagy mellettük pHR-HPV és/vagy több LR-HPV is előfordult (128 minta).

Eredmények

A HPV-vel összefüggő laphámrákok 2009–2015 közötti előfordulási gyakoriságát férfi-nő bontásban az 1. és 2. táblázat tartalmazza. A férfiaknál a daganatos megbetegedések gyakorisága és halálozási aránya a vizsgált időintervallumban és lokalizációban kis ingadozásoktól eltekintve azonos. Nőknél ez a tendencia annyiban különbözik, hogy egyrészt a nyelvgyöki laphámrákok (CO1) incidenciája évről évre egyenesen emelkedik, másrészt a méhnyakrák (C53) előfordulási gyakorisága 2011–2015-ben az előző évekhez viszonyítva szintén fokozatosan emelkedik. A halálozási arányok nem változtak. A szájüreg, oropharynx és gége lokalizációban a daganatos megbetegedések és halálozások aránya férfiaknál sokkal magasabb, mint nőknél, a perianalis régióban ez az arány megfordul és nőknél 1,18-szor magasabb a halálozás. A HPV-vel összefüggő négy leggyakoribb daganatos megbetegedés sorrendje férfiaknál gége>hypopharynx>szájüreg>nyelvgyök, nőknél méhnyak>vulva>gége>vagina. A daganatos megbetegedés és halálozás aránya két lokalizációban a többi lokalizációban látottaktól lényegesen eltér. A nyelvgyöki tumorok megbetegedési/halálozási arányszáma férfiaknál 1,43, nőknél 2,06. Ugyanez az arányszám perianalis rákok esetén férfiaknál 9,02, nőknél 9,91.

Az Országos Onkológiai Intézet ellátási területének megfelelően gyűjtött, 18–50 év közötti nőktől levett

1. táblázat | HPV-vel összefüggő laphámrákok évenkénti előfordulási gyakorisága és halálózása lokalizáció és ICD-10 kódok szerint. Férfiak

Lokalizáció	ICD	Évenkénti megbetegedés/halálozás						
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Szájüreg	CO2	210/112	266/116	268/108	260/98	232/96	241/111	274/101
	CO3	49/14	48/13	54/20	65/19	53/18	34/19	48/14
	CO4	194/103	180/99	192/90	168/80	184/77	173/91	142/73
	CO5	90/30	96/46	84/33	80/40	82/23	101/31	85/32
	C13	599/293	552/219	520/224	487/254	506/212	527/208	496/224
Oropharynx	CO1	247/198	299/209	246/191	284/205	290/189	328/217	315/200
	CO9	205/79	211/100	193/87	209/75	201/89	200/74	182/73
	C10	326/108	321/107	301/112	329/114	289/113	281/100	276/106
	C11	66/41	72/25	57/27	69/36	53/28	68/35	67/40
	C12	42/5	51/12	38/15	64/8	65/11	81/14	50/12
Gége	C32	970/498	1094/507	937/490	1009/484	1067/476	1041/446	943/389
Hímvesző	C60	76/21	65/23	102/29	113/25	110/35	94/27	93/30
Perianalis régió	C21	73/8	114/3	76/15	84/8	63/7	79/11	74/11

2. táblázat | HPV-vel összefüggő laphámrákok évenkénti előfordulási gyakorisága és halálózása lokalizáció és ICD-10 kódok szerint. Nők

Lokalizáció	ICD	Évenkénti megbetegedés/halálózás						
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Szájüreg	CO2	71/25	72/28	96/23	99/35	90/19	92/22	94/29
	CO3	33/5	28/11	34/10	39/6	37/8	34/8	33/9
	CO4	58/24	60/24	56/21	50/20	62/20	48/20	58/18
	CO5	41/9	52/12	49/9	61/10	57/11	55/8	71/11
	C13	76/23	86/24	97/33	85/34	98/27	119/29	117/41
Oropharynx	CO1	48/44	60/33	63/34	71/38	88/50	93/47	98/41
	CO9	62/15	23/25	46/18	57/21	55/13	68/23	63/10
	C10	76/20	98/22	100/28	104/24	86/38	96/31	101/27
	C11	42/9	32/10	24/11	24/11	44/11	42/22	47/17
	C12	6/1	15/1	7/-	6/-	8/-	31/2	7/-
Gége	C32	176/58	198/73	180/68	180/56	212/68	236/65	197/74
Szeméremtest	C51	211/84	208/97	242/86	255/100	223/106	224/92	260/101
Hüvely	C52	70/33	87/35	102/26	131/31	114/34	106/26	118/31
Méhnyak	C53	972/396	946/379	1079/414	1057/426	1120/405	1161/420	1180/476
Perianalis régió	C21	90/10	125/8	84/6	98/14	86/8	89/13	92/8

3. táblázat | A HR, pHR és LR HPV-típusok mintánkénti számának megoszlása és összefüggése a citológiai diagnózissal 1257 rutin méhnyak-HPV-citológiai mintában

Előfordulási gyakoriság	Egy HPV/minta (vírusszám = 739)			Több HPV/minta (vírusszám = 995)			Összesen vírusszám = 1734)		
	HR	pHR	LR	HR	pHR	LR	HR	pHR	LR
Vírusok száma	515	94	130	724	258	13	1239	352	143
Csoportonkénti %	69,7	12,7	17,6	75,8	25,9	1,3	71,5	20,3	8,2
1. Citológia negatív %	49,3	66,0	76,2	45,2	52,3	65,1	46,9	56,0	74,8
2. Citológia LSIL %	30,7	30,0	22,3	38,4	36,1	15,4	35,2	34,3	21,7
3. Citológia HSIL %	20,0	4,0	1,5	16,4	11,6	23,1	17,9	9,7	3,5

HR = IACR Working Group szerinti 12 rákkeltő HPV; LR = alacsony rizikójú HPV; pHR = IACR Working Group szerinti nyolc lehetségesen rákkeltő HPV

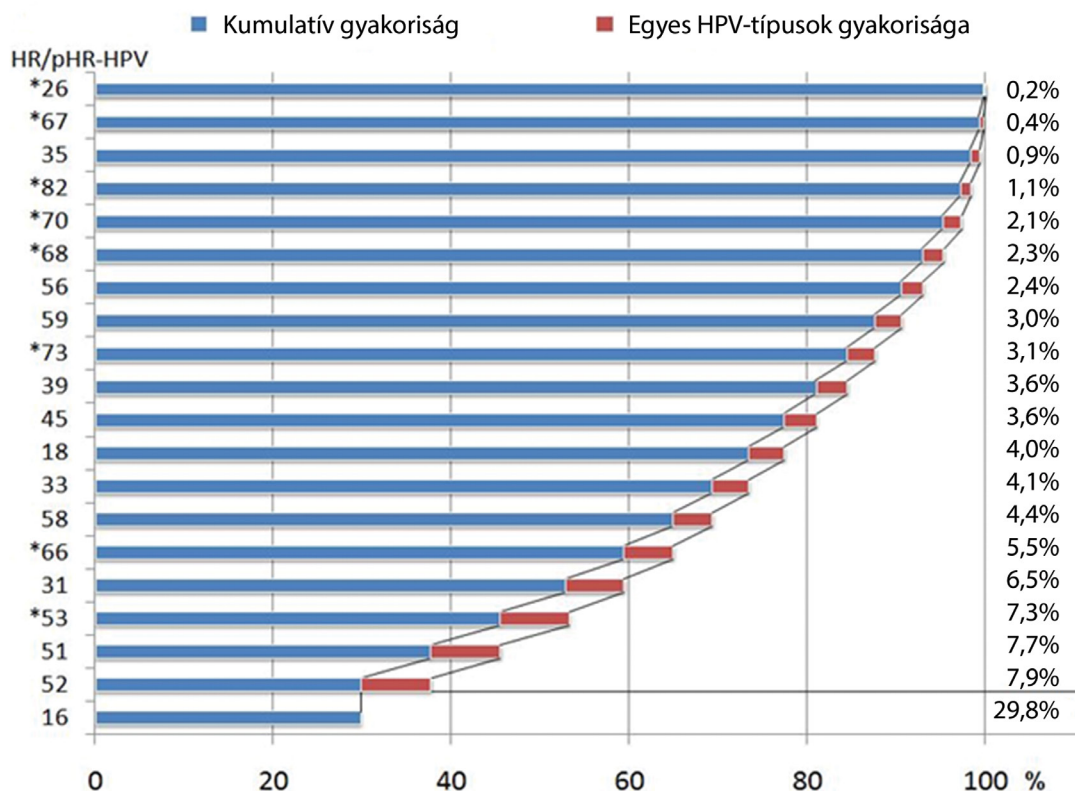
2048 méhnyak-citológiai minta úgy oszlott meg, hogy 791 minta HPV-negatív, 1257 minta HPV-pozitív volt. A 739 mintában csak egy, 518 mintában egyszerre több HR-, pHR- és LR-HPV-féleség fordult elő.

A HPV-negatív minták citológiai diagnózisa 93,9%-ban negatív, 3,9%-ban ASC-US volt. Fals citológiai pozitivitás 2,2%-ban fordult elő (LSIL 1,6%, HSIL 0,6%), amit különböző gyulladási állapotok vagy mintavételi különbségek okozhattak.

A HPV-típusok mintánkénti számának megoszlását és összefüggésüket a citológiai képpel a 3. táblázatban tüntettük fel. Itt a genetikai osztályozás szerinti, illetve az IACR Working Group által javasolt HPV-csoportosítást alkalmaztuk. A HPV-pozitív mintákban *citológiai diagnózis szerint* három csoportot képeztünk: 1. csoport negatív; 2. csoport ASC-US + LSIL, összevonva LSIL; 3. csoport ACH-H + HSIL, összevonva HSIL. (Az össze-

vonást az indokolta, hogy az utólag HPV-pozitívnek bizonyult ASC-US LSIL-nek, az ASC-H HSIL-nek tekintendő.)

Az egy HPV-t és az egyidejűleg több HPV-t tartalmazó minták egymástól lényegesen különböztek. Az egy vírust tartalmazó minták minden egyes genetikai csoportjában a HPV-negatív citológiai diagnózis gyakrabban, a HPV-pozitív citológiai diagnózis viszont ritkábban fordult elő, mint a több HPV-t tartalmazó mintákban. Kiemelendő, hogy a HSIL diagnózis az egy LR-HPV kópiát tartalmazó mintában összesen 1,5%-ban, a több LR-HPV-t tartalmazó mintákban összesen 23,1%-ban fordult elő. Ez azt jelenti, hogy a többes HPV-fertőzés carcinogen hatása kifejezettebb. Az összeített HPV-pozitív minta adatai szerint a negatív citológiai diagnózis a HR→pHR→LR sorrendben 46,9%, 56% és 74,8%. Ugyanebben a sorrendben a HSIL diagnózis



1. ábra

Tizenkét HR és nyolc pHR-HPV-típus kumulatív előfordulási gyakorisága a méhnyak rákmegelőző állapotaiban Magyarországon. A HPV16 mellett az egyes HPV-típusok előfordulási gyakoriságát a barna oszlopok jelölik, de a százalékos értékek a jobb oldali oszlopsorban számszerűen is fel vannak tüntetve. A pHR-HPV-k *-gal vannak megjelölve

17,9%, 9,7% és 3,5% gyakorisággal fordult elő. Ez a lelet azt mutatja, hogy egy pHR-HPV CIN-t előidéző hatása jóval kisebb, mint egy HR-HPV-é.

A 20, méhnyakrákkal összefüggő HPV egyenkénti előfordulási gyakoriságát az 1. ábra mutatja. A valószínűleg rákkeltő 2A csoportba sorolt HPV68 2,3%-ban fordult elő, mellette a citológiai diagnózis 62,2%-ban negatív és csak 5,4%-ban volt HSIL, vagyis biológiai viselkedése nem különbözött a többi 2B carcigen pHR-HPV fertőzésétől.

Végezetül azt vizsgáltuk, hogy ha valaki megkapja valamelyik HR-HPV ellenes védőoltást, milyen valószínűséggel számíthat arra, hogy nem alakul ki méhnyakrák, ha egyébként HR-HPV fertőzése van, vagyis mekkora a védőoltás általi lefedettség. Ezt az adatot, mint fentebb említettük, úgy kapjuk meg, hogy meghatározzuk azoknak a HR-HPV típusoknak a százalékos arányát, amelyek ellen valamelyik vakcina rendelkezésre áll, illetve nincs ilyen vakcina. Egyes esetekben a CIN-ben előforduló HPV-gyakoriságot is figyeltük. Jelentős különbségeket találtunk akkor, ha az egyik betegcsoportban mintánként csak egy, a másikban egyszerre több HPV is elfordult. A 9-valens vakcina, illetve a 4-valens vakcina által lefedett HPV-típusok preventív hatása az *egy vírus/minta* csoportban 87,8% versus 64,7%, a *több vírus/minta* csoportban 71,6% versus 40%, *összesítve* 80,3% versus 53,3% (4. táblázat).

Következtetések

A HPV-vel összefüggő epidemiológiai adatok eddig még nem közölt új információt is tartalmaznak. Fej-nyaki carcinoma alatt a daganatok heterogén csoportját értjük, amelyek fő kiváltó okának a dohányzást és alkoholfogyasztást tartják. Azonban az utóbbi évtizedekben a HPV-DNS igen változó jelenlétét mutatták ki a fenti tumorokban [10]. A HPV-pozitív tumorok, elsősorban az oropharyngealis carcinomák között a leggyakoribbak, és bennük mintegy 90%-ban a HPV16 fordul elő [11]. Az alkoholt nem vagy kismértékben fogyasztók között figyelhető meg az a trend, hogy az ilyen betegek rendszerint nők, medián életkoruk alacsonyabb, mint a HPV-negatív betegeké, és a daganatok gyakorlatilag az oropharyngealis régióra lokalizáltak [10, 12, 13]. Ebben a régióban HPV-fertőzés és ezzel párhuzamosan laphámrákok előfordulási gyakoriságának emelkedése nőknél figyelhető meg, amely a szexuális szokások megváltozásával függhet össze [14–16]. Összesen 136 fej-nyaki laphámrákot felölelő korábbi munkánkban az oropharyngealis rákok 48,5%-a, a gégerákok 35,7%-a volt HPV-pozitív, és Magyarországon is az alkoholt nem fogyasztó HPV-betegek körében a nők voltak túlsúlyban [3]. Ezek a korábbi adatok nagyon jól korrelálnak azzal a jelenlegi megfigyelésünkkel, hogy a 2009 és 2015 közötti időintervallumban férfiaknál egyik fej-nyaki lokalizációban sem változott a megbetegedések és halálozások aránya,

4. táblázat | Tizenkét HR-HPV előfordulása nem carcinomás 995 méhnyak-citológiai mintában. A HPV-ellenes vakcinák preventív hatása

Lefedettségi csoport	HR-HPV típusok/mintaszám												Σ No.	%
	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59		
Egy HPV típus/minta csoport	310	23	38	25	0	8	16	37	21	6	19	15	515	100%
2 HPV (2- és 4-valens vakcina általi HPV-típus-lefedettség)	310	23											333	64,7%
7 HPV (9-valens vakcina általi lefedettség)	310	23	38	25			16		21		19		452	87,8%
5 HPV (nincs vakcinával való lefedettség jelenleg)					0	8		37		6		15	63	12,2%
Több HPV típus/minta csoport	147	29	37	24	6	29	24	52	40	20	14	18	440	100%
2 HPV (2- és 4-valens vakcina általi HPV-típus-lefedettség)	147	29											176	40%
7 HPV (9-valens vakcina általi lefedettség)	147	29	37	24			24		40		14		315	71,6%
5 HPV (nincs vakcinával való lefedettség jelenleg)					6	29		52		20		18	125	28,4%
Σ HPV /minta csoport	457	52	75	49	6	37	40	89	61	26	33	30	955	100%
2 HPV (2- és 4-valens vakcina általi HPV-típus-lefedettség)	457	52											509	53,3%
7 HPV (9-valens vakcina általi lefedettség)	457	52	75	49			40		61		33		767	80,3%
5 HPV (nincs vakcinával való lefedettség jelenleg)					6	37		89		26		30	188	19,7%

ezzel szemben nőknél a nyelvgyöki laphámrákok incidenciája évről évre fokozatosan nőtt. Mind férfiaknál, mind nőknél a nyelvgyöki carcinomák halálzási mutatója az összes lokalizációhoz viszonyítva a legrosszabb, de ez nem a HPV-fertőzöttséggel, hanem az anatómiai sajátosságokkal függ össze.

A méhnyakrák >99%-a HPV-eredetű, ezzel ellentétben az anogenitális régió más lokalizációiban a HPV-fertőzés gyakorisága változik a daganat altípusától, a betegek életkorától és a geográfiai eltérésektől függően [17]. HR-HPV található a perianalis rákok körülbelül 80%-ában, a hüvelyfali rákok 70%-ában, a penisrákok 50%-ában és a vulvarák 43%-ában [10]. Saját korábbi vizsgálatainkban 27 penislaphámrák közül 16 (59,2%) volt HPV-pozitív (nem publikált adat). A genitális rákok előfordulási gyakorisága a fejlett országokban világszerte csökkenő tendenciát mutat [10, 17], Magyarországon a vagina-, vulva- és peniscarcinoma előfordulása és halálzási aránya a vizsgált időintervallumban nem változott, a méhnyakrák előfordulási gyakorisága 2011–2015-ben az előző évekhez viszonyítva váratlanul fokozatosan emelkedett. Ennek oka még nem tisztázott, lehet, hogy az adatok véletlen szórásáról van szó, az is elképzelhető, hogy az utóbbi években nőtt a női lakosság HPV-fertőzöttsége, de a később ismertető kevesbé hatékony citológiai szűrés következtében a megbetegedések később kerülnek felismerésre. A perianalis rákok előfordulási gyakorisága egyes adatok szerint általában csökken [15], Magyarországon nem változik. Ezek a daganatok relati-

ve ritkák és halálzási arányuk legalább négyszer alacsonyabb, mint a többi, HPV-vel összefüggő daganaté.

Általános felfogás szerint leginkább a HPV16-ra jellemző, hogy magas kópiaszámmal integrálódik a hámsejtek genomjába és ezért képes a gazdasejt p53 és RB szuppresszor génjeit teljesen inaktíválni [10]. Wang és *mtsai* a méhnyak elváltozásaiban történő HR-HPV genomialis beépülés integrációs helyeit vizsgálták és fluoreszcens in situ hibridizációval meghatározták a vírus sejtnekénti kópiaszámát is [18]. A beépült HPV kópiaszáma a CIN súlyosságával párhuzamosan emelkedett, és CIN3-ban, valamint méhnyakrákban elérte a sejtnekénti 2–3 kópiaszámot. Korábbi nem közölt vizsgálatainkban mi is azt találtuk, hogy a HPV16-DNS leggyakrabban 2–4 kópiaszámmal heterogén eloszlásban van beépülve a CIN-3 sejteinek genomjába. A CIN súlyosságával párhuzamos kópiaszám-emelkedés a folyamat progresszióját segíti az érintett sejtek darwini szelekciójának következményeként, és így azok a vírusok fordulnak elő gyakrabban carcinomákban, amelyek nagyobb kópiaszámmal integrálódnak a gazdasejt genomjába. Wang és *mtsai* [18] azt is kimutatták, hogy a HPV-beépülés a humán genom leginkább fragilis helyein történik. Ezen a helyeken tumorsuppresszor funkciójú gének, köztük a fragile histidine triad (FHIT) gén található. HR-HPV integrációjakor a FHIT gén sérül és kórosan íródik át. A FHIT fehérje megváltozott funkciója a ciklin D1 és más sejt ciklusgének fokozott expresszióját és a

sejtciklus működési zavarát okozza, amelyet más genetikai eltérések is befolyásolnak [19].

A méhnyak HPV okozta rákmegelőző és daganatos betegségének kialakulásáért a 12 IACR 1A HR-HPV típus mellett további 2A (HPV68) és 2B HPV-féleség (HPV26, 53, 66, 67, 70, 73, 82) lehet felelős. A második csoportba tartozó nyolc pHR-HPV egyedüli transzformáló vírusként carcinomában ritkán, mintegy 2,6%-ban fordul elő. *Halec és mtsai* [20] kimutatták, hogy ha az IACR 2 csoportbeli HPV egyedüli vírusként található méhnyakrákban, molekuláris kifejeződésük (típusspecifikus E6 mRNS, megemelkedett p16 és csökkent ciklin D1-, p53- és RB-expresszió) nem különbözik az 1A carcinogen HR-HPV fertőzés sejtre gyakorolt hatásától. Az IACR HPV-csoportok tehát a genomba történő beépülés valószínűségével, nem pedig a beépült vírus transzformálóhatásával függenek össze. A HR-HPV és a többes vírusfertőzés éppen azzal jelent nagyobb rákkockázatot, hogy ilyen esetekben mindig egyszerre több víruskópia képes a genomba integrálódni – többes vírus esetén ez akár LR-HPV is lehet –, innen kezdve viszont a transzformálóhatás erőssége nem a HPV-típustól, hanem csak a vírusedény által kódolt fehérjéknek a kópiaszámától függő, gazdasejtre gyakorolt tumorszuppresszor-gátló hatásától függ. Így már érthető az is, hogy nagyon ritkán HPV6 mutatható ki méhnyakrákban.

Ebben a tanulmányban mi azt találtuk, hogy az egyes HR-HPV és pHR-HPV típusok gyakorisági megoszlása különbözik a nemzetközi közleményekből ismert, a méhnyakrákban megfigyelt hasonló gyakorisági adatoktól [21, 22]. Carcinomában a HPV16 kétszer gyakrabban fordul elő, mint a CIN-ben (60% versus 30%). A HPV18 carcinomában a második leggyakoribb, CIN-ben a kilencedik. A HPV35 sokkal ritkább, a HPV53, HPV66 és HPV73 viszont gyakoribb CIN-ben (*l. ábra*). Méhnyakrákban minden HR-HPV gyakrabban figyelhető meg, mint bármelyik pHR-HPV. Ezek közül a HPV16, 18, 45, 33, 31, 52, 58 típusok carcinomában összesen 89,4%-ban fordulnak elő. A 9-valens HPV-vakcina (MSD) éppen ezek ellen a HPV-típusok ellen, továbbá az LR-HPV6 és 11 ellen készült.

Mindezeket összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a fent említett pHR-HPV adatok népegészségügyre gyakorolt hatását nem kell túlértékelni, mert az általuk okozott méhnyakrák ritka és nincs elegendő indok arra, hogy a jövőben betegyük őket a HPV-szűrési tesztekbe [22]. Más szóval, bár a nyolc pHR-HPV biológiailag aktív, hasonló sejten belüli szignálútra hat, mint egy 1A carcinogen HPV, általában ritka előfordulásuk miatt mégsem kell őket bevonni a populációsintű primer és szekunder prevenció programba [20].

A legújabb ismeretek és megfontolások tehát arra utalnak, hogy ha a citológiai alapú méhnyakrákszűrést legáltalában részben vagy teljes egészében a HPV-DNS alapú

méhnyakrákszűréssel akarjuk helyettesíteni, elegendő az 1A carcinogen HR-HPV jelenlétét vizsgálni. Ha azt akartuk meghatározni, hogy valamelyik HR-HPV ellenes vakcina milyen valószínűséggel előzi meg a méhnyakrák kialakulását, figyelembe kellett venni a szóban forgó HPV-típusok előfordulási arányának különbségeit CIN-ben és carcinomában, továbbá azt is, hogy az adott mintában egyedüli vagy többszörös HPV-fertőzés található. Ezért a védőoltások rákmegelőző hatása több HPV típus/minta esetén sokkal kisebb, mint egy HPV típus/minta fertőzésnél (*4. táblázat*). HPV-DNS alapú szűrés és tipizálás nincs széles körben elterjedve, de előfordul Magyarországon. Ha csak annyit tudunk, hogy a citológiai mintában HR-HPV mutatható ki esetleg HPV16 vagy HPV18 mellett (például Cobas 4800 Test esetén, Roche Molecular System, Pleasanton, CA), a 9-valens vakcina rákmegelőző hatásának valószínűsége 80%. Ez az arány azonban magasabb is lehet annak következtében, hogy az egyes HPV-típusok genomba integrálódó és ezáltal transzformálóképessége nem azonos, így a rákban előforduló HPV-gyakoriságokat figyelembe véve [22] a 9-valens, illetve a 4-valens vakcina preventív hatása elérheti a 93%-ot vagy a 73%-ot.

A HR-HPV DNS-alapú méhnyakrákszűrés azt a problémát veti fel, hogy miként kezeljük az így kiszűrt betegeket, ugyanis a HR-HPV pozitív minták 46,9%-ának rutin citológiai diagnózisa negatív volt. A HPV-DNS kimutatására alapozott Cobas HPV-teszt (Roche Molecular System, Pleasanton, CA) klinikai hasznosságának vizsgálatára létrehozott ATHENEA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) tanulmány során számos hasonlóan sok negatív esetet találtak [23]. Ezekre az esetekre vonatkozó American Society of Colposcopy és Cervical Pathology Consensus Conference ajánlása szerint 30 éves vagy e fölötti nőknél azonnali kolposzkópiát, majd 12 hónap múlva citológiai vizsgálatot és ismételt HR-HPV tesztet kell végezni. Szükség van azonban a magyarországi viszonyokra kidolgozott kezelési protokollra is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a cikk elkészítéséhez. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők megköszönik *Kurcsics Judit* biológus asszonynak a HPV-típusok genetikai osztályozásában nyújtott felülmúlhatatlan segítségét.

Irodalom

- [1] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16: 175–204.
- [2] Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401: 70–79.
- [3] Szentirmay Z, Pólus K, Tamás L, et al. Human papillomavirus in head and neck cancer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev.* 2005; 24: 19–34.
- [4] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents: a review of human carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2012; 100B: 1–475.
- [5] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189: 12–19.
- [6] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1048–1056.
- [7] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63–73.
- [8] de Sanjose S, Bosch FX, Tafur LA, et al. Clearance of HPV infection in middle aged men and women after 9 years' follow up. *Sex Transm Infect.* 2003; 79: 345–352.
- [9] Paluszkiwicz A, Pruski D, Iwaniec K, et al. Comparison of the diagnostic value of cervical cytology and HPV HR DNA testing for the diagnosis of low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions across different age groups. *Ginekol Pol.* 2017; 88: 141–146.
- [10] Stewart BW, Wild CP. (eds.) World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2014.
- [11] Begum S, Cao D, Gillison M, et al. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 5694–5699.
- [12] Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al, IACR Multicenter Oral Cancer Study Group. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1772–1783.
- [13] Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012; 307: 693–703.
- [14] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4294–4301.
- [15] Lam JO, Lim WY, Chow KY, et al. Incidence, trends and ethnic differences of oro-pharyngeal, anal and cervical cancers: Singapore, 1968–2012. *PLoS ONE* 2015; 10: e0146185.
- [16] Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108: 766–772.
- [17] De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 1626–1636.
- [18] Wang L, Shen H, Feng B, et al. Reduction in the copy number and expression level of the recurrent human papillomavirus integration gene fragile histidine triad (FHIT) predicts the transition of cervical lesions. *PLoS ONE* 2017; 12: e0175520.
- [19] Weinberg RA. The biology of cancer. Garland Science, Taylor & Francis Group, 2007; pp. 268–273.
- [20] Halec G, Alemany L, Lloveras B, et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol.* 2014, 234: 441–451.
- [21] Tjalma WA, Fiander A, Reich O, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013; 132: 854–867.
- [22] Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, et al. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer? *J Pathol.* 2014; 234: 431–435.
- [23] Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV positive, cytology-negative results. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136: 578–586.

(Szentirmay Zoltán dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: szentirmay@oncol.hu)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.