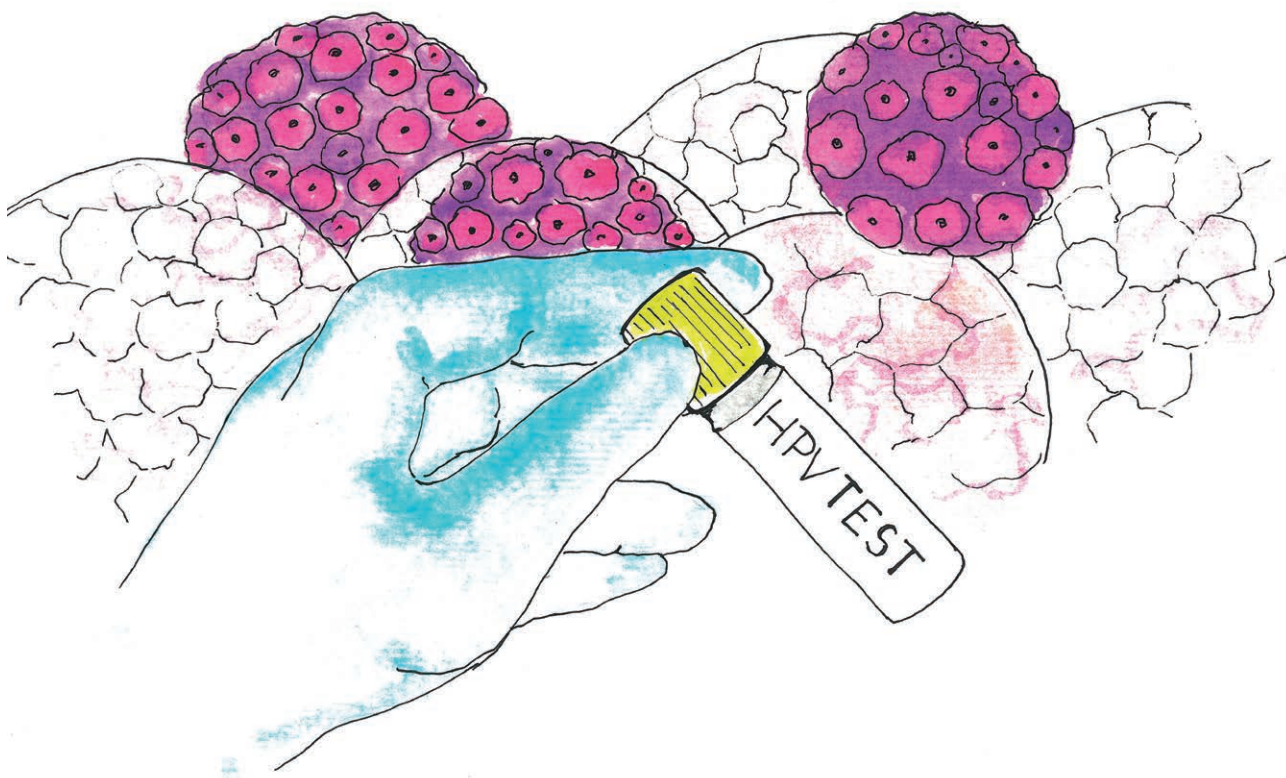


Minden, amit a HPV-tesztekről tudnod kell

A legtöbb méhnyakrákos eset megelőzhető HPV-védőoltással
és rendszeres szűrésekkel!



Tartalom

Mi az a HPV?	4
A HPV szerepe a rákmegelőző állapotokban és a méhnyakrákban	5
A HPV-védőoltás fontossága	7
A szűrések fontossága	7
Szűréstípusok	7
HPV-tesztek	9
Különböző fajtájú HPV-tesztek	11
Hogyan történik a mintavétel?	12
Citológiai eredmény fogalmak	13
Referenciák	14

Mi az a HPV?

A humán papillomavírus, röviden HPV, a leggyakoribb szexuális úton terjedő fertőzés.

Több mint 200 fajtáját azonosították, ezeket magas vagy alacsony kockázatú csoportokba sorolják. Amikor bármelyik magas kockázatú típus régóta van a szervezetben (akár 15 évig), rákmegelőző állapotot vagy akár méhnyakrákot is okozhat.

A HPV-fertőzésnek kezdetben nincs semmilyen látható jele. Ekkor még nagy esély van arra, hogy a fertőzést - mint bármelyik másik vírusfertőzést is - a szervezet legyőzze, és az nyom nélkül eltűnjön. Ezt nevezzük átmeneti fertőzésnek. Ha a fertőzéssel a szervezet hosszabb ideig nem birkózik meg, a vírus genom beépülhet a gazdasejtbe, ennek már lehetnek látható jelei, ezt transzformáló fertőzésnek nevezzük.

A HPV elsősorban, de nem kizárólag szexuális érintkezés során terjed, a férfiakat és nőket is érinti.

Ennek megfelelően a HPV mindkét nem esetében felelős számos nemi szervi, anális vagy szájgarati daganat kialakulásáért.

A HPV nem stigma – hanem kockázat!
A HPV nem egyenlő automatikusan a rákkal!
A HPV-fertőzések kis részében alakul csak ki méhnyakrák.

A HPV szerepe a rákmegelőző állapotokban és a méhnyakrákban

Mindannyiunk számára elengedhetetlen, hogy többet megtudjunk a HPV-ről. A fertőzés korai felfedezése esélyt adhat nekünk, hogy megelőzzük a rákot. A HPV-fertőzés majdnem mindig tünetmentes.

Kétfajta hámszövet van a méhnyakban (a hüvelybe vezető kapunál), laphám és mirigyhám. Ahol ez a kettő hámszövet találkozik, az az átmeneti zóna, az ún. transzformációs zóna, és a HPV ezt a helyet kedveli. 'Harc' alakul ki a két hámszövet határán, és a vírus ezt kihasználva megtelepszik itt.

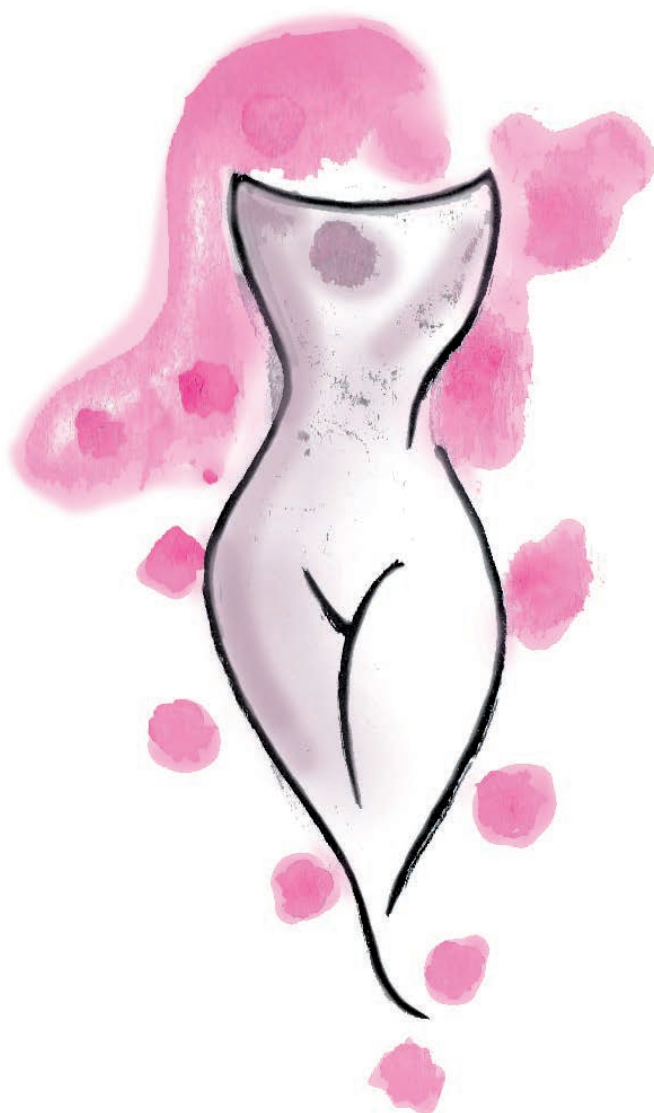
Két fajta HPV-fertőzés létezik:

- **Átmeneti** – a vírusos fertőzés ideiglenes
- **Transzformáló** – a fertőzés daganatot okozhat

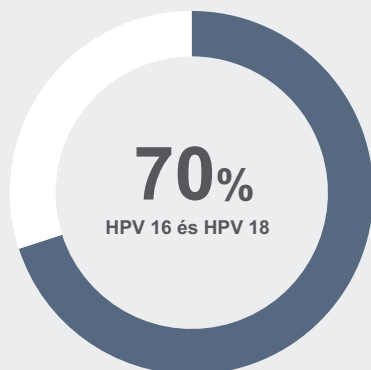
Az immunrendszer általában leküzdözi a vírust (átmeneti fertőzés); azonban néhány esetben az immunrendszer nem képes megszabadulni a HPV-től.

A vírus helyben - lokálisan - fertőz, nem kerül be a véráramba. Az immunrendszerünk leküzdheti a fertőzést, de a védelem nem tart sokáig. Számtalanszor megfertőződhetünk ugyanazzal a vírussal.

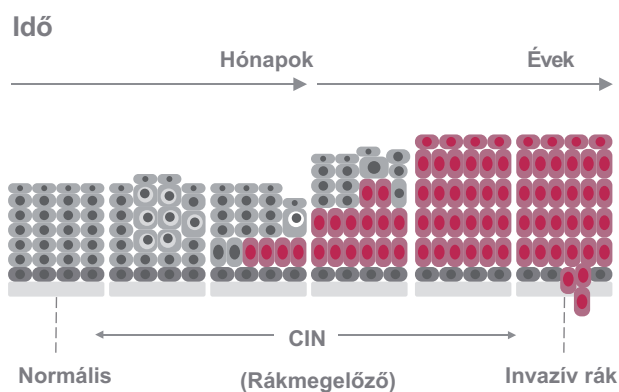
Amikor a vírus a testben időzik, átalakítja a sejteket, és az évek során rákmegelőző állapotot okozhat. Ebben a stádiumban az abnormális sejtek burjánzása megindult, de ez még nem rák (transzformáló fertőzés).



A több mint 150 Humán Papillomavírus (HPV) típus közül a HPV 16 és 18 genotípus okozza a méhnyakrákos esetek 70 százalékát.



Idővel a HPV-fertőzés méhnyak-betegséggé alakulhat



A szűrőprogramok megtalálják ezeket az elváltozásokat még a rák kialakulása előtt. Egy kis beavatkozással, a konizációval (kúp alakú kimetszés a méhnyakból) ezeket a daganatmegelőző elváltozásokat korai szakaszban meg lehet gyógyítani.

Mivel a fertőzés tünetmentes, rendszeres szűrés nélkül ezeket a transzformáló fertőzéseket nem lehet felfedezni, és végül rák alakulhat ki.

A méhnyakrák megelőzhető HPV-védőoltással és szűrésekkel.



A HPV-védőoltás fontossága

A HPV-védőoltás szerepe az, hogy megtanítsa az immunrendszernek, hogy megelőzze az első fertőzést. Ez a méhnyakrák elsődleges megelőzési lehetősége.

További információért a HPV-vakcináról olvasd el az ENGAGe HPV-vakcina tájékoztatót, valamint a Mállyavirág Alapítvány Fele se mese kiadványát: <https://malyvavirag.hu/kiadvanyok/a-fele-se-mese-hpv-vedooltas-kisokos>

A szűrések fontossága

A szűrések feladata megtalálni a vírust vagy a daganatmegelőző korai elváltozásokat (léziókat) azért, hogy ne legyen szükség beavatkozásra, vagy, ha mégis szükséges a beavatkozás, akkor a lehető legminimálisabbra legyen csak szükség. A szűrések és a rák megelőző állapotok kezelése fontos másodlagos prevenciós eszközök.

Szűréstípusok

Miért beszélünk a szűrésről többszámban?

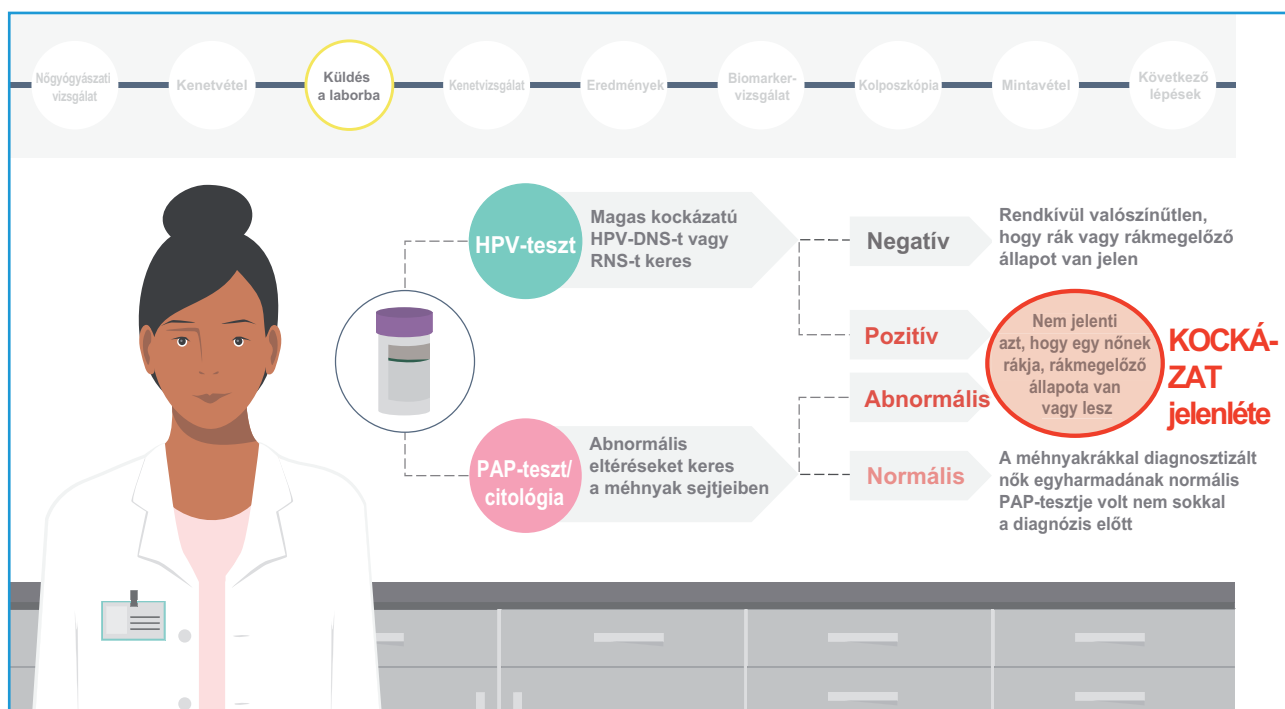
3 fajta szűrés van:

1. Citológia – PAP kenetvétel: feladata megmutatni, vannak-e elváltozások a méhnyakban. Egy elváltozás lehet gyulladás, baktérium vagy gomba által okozott probléma, vagy valami komolyabb. Egy kefe segítségével mintát vesznek a méhnyakból, a sejtmintákat pedig citopatológus laboratóriumban kiértékeli. Ha egy méhnyak-kenetvétel során abnormális sejteket találnak, szövettani vizsgálatra van szükség. Ebben a szakaszban nem lehet rákdiagnózist felállítani.

2. HPV-teszt: Megmutatja, hogy a méhnyakban jelen van-e a humán papillomavírus. Sok cég kínál különböző HPV-teszteket. Néhány jelzi, hogy van-e fertőzés vagy nincs (magas kockázatú HPV pozitív vagy negatív), míg mások a két legfontosabb (HPV 16 és 18) magas kockázatú típust szűrik, mások minden HPV típust detektálnak. Ezen tesztek egyike sem erősítheti meg, hogy rák van vagy nincs

3. HPV-önmintavétel: Ez a teszt otthon elvégezhető egyénileg, és aztán a laborba küldhető. A páciens kapja a teszt eredményeit, aki felveszi a nőgyógyással a kapcsolatot, ha pozitív az eredmény. Folyik a kutatás ezen a lehetőségen belül, a jövőben lehetséges, hogy vizelet- vagy vérteszt is elérhető lesz, ezekből kimutatva a HPV-fertőzés jelenlétét.





Sajnos sokan nem mennek el szűrésre, és így nő a kockázata, hogy a rák megelőző állapotokat vagy a rákot nem fedezik fel.

Másrészt sajnos az is előfordulhat, hogy valaki rendszeresen jár szűrésre, negatívak az eredmények, és mégis jelen van a rák. Ez ritkán fordul elő, de előfordul. Számos oka lehet: tesztek megbízhatósága, minősége, érzékenysége; menstruációs ciklus időpontja; az átmeneti zóna magassága; mennyi nyálka van a mintán; és a mintát vevő és az eredményt elemző személye. Ezek különösen igazak a citológiai kenetesztekre, melyek eredménye alacsony szenzitivitású (érzékenységtől) a rákra. A HPV-tesztek azonban - DNS- vagy RNS-alapú tesztek - kevesebb fals negatív aránnyal működnek.

A szenzitivitás és specifikusság tudományos elve megmagyarázza, hogyan lehetséges ez.

■ **Specifikusság/specifitás:** a valószínűség, hogy a diagnosztikus teszt értéke negatív lesz egy olyan páciens esetében, akinek nincs olyan betegsége, amire tesztelik. A specifikusság tehát jellemzi, mennyire megbízhatóan azonosítja a teszt azokat, akikben a vizsgált paraméter nem abnormális.

Nem ad pozitív eredményt egy olyan mintára, amely valóban negatív.

■ **Szenzitivitás:** annak valószínűsége, hogy a diagnosztikus teszt pozitív lesz olyan páciens esetében, akinek az adott betegsége van. A szenzitivitás jellemzi, mennyire megbízhatóan azonosítja a teszt egy betegség jelenlétét.

Pozitív eredményű teszt bizonyossággal megmutatja, hogy valakinek léziója vagy rákja van.

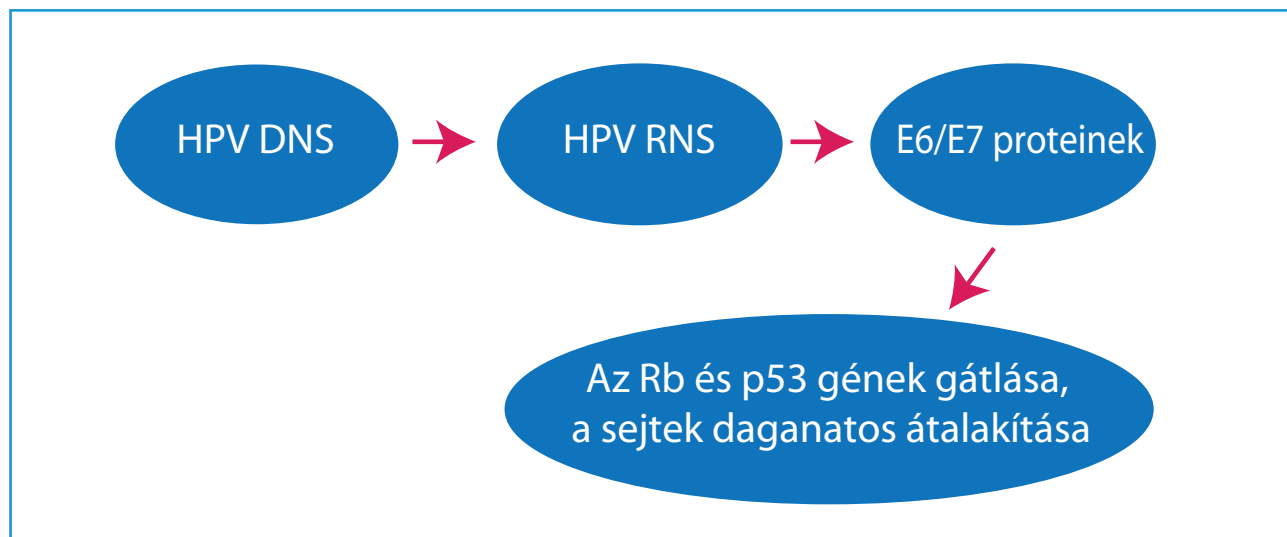
A tesztek szenzitivitása és specifikussága változó lehet.

A citológiai vizsgálat szenzitivitása kb. 60-70%. Ez azt jelenti, hogy keneteszten az esetek 30-40%-a nincs felfedezve. Ugyanakkor a vizsgálat semmiképpen nem felesleges, mivel az esetek kb. 70 százalékában kiszűri az abnormális folyamatokat.

Ezzel szemben a HPV-teszt szenzitivitása 90% feletti a magas kockázatú HPV-fertőzés és daganatmegelőző elváltozások detektálásában. **(1)**

HPV-tesztek

A HPV-tesztek detektálják a vírus génanyagát (DNS vagy RNS). Amikor a HPV transzformáló fertőzést okoz, először nagy mennyiségű HPV DNS termelődik. Ebből származik az RNS. Az RNS ezután E6-E7 proteineket termel, amelyek fontosak a rák kifejlődéséhez. Összegezve tehát a vírus először DNS-t, aztán RNS-t termel, végül E6-E7 proteineket.



Komoly bizonyítékok támasztják alá, hogy a citológiai vizsgálatoknál hatékonyabbak azok a szűrések, amelyek az onkogén HPV-típusok örökítőanyagát detektáló tesztek alkalmaznak, mivel a rák előfordulását és halálozási arányát csökkentik. Ezek a HPV-tesztek. (2-4)

Ez nem azt jelenti, hogy a citológia nem hasznos, de elsődleges szűrőként a HPV-tesztek alkalmazása a legjobb módszer. Ha a HPV-teszt pozitív eredményű, akkor a citológia a további tisztázáshoz kell. Ez azért van, mert ha a HPV-teszt pozitív, nem tudjuk, hogy szintén van-e kockázatot jelentő méhnyak-elváltozás – a teszt jelezhet csupán átmeneti HPV-fertőzést. A felesleges nőgyógyászhoz küldés megelőzésére egy PAP kenetesztest lehet alkalmazni azon páciensek osztályozására, akik HPV-pozitivitást mutattak. Hogy világosan lássuk a következő lépést, szükséges a citológia egy esetleges lézió kimutatására. (HSIL, LSIL, ASCUS, AGC-NOS)

Országoként változik, mikortól javasolják a HPV-tesztelést, 30 vagy 35 éves kortól. Az országod rákadataitól függően a tesztelést akár 25 éves korban el lehet kezdeni. Ez azért van, mert a HPV-fertőzés gyakoribb 30 éves kor alatt, ekkor általában az átmeneti típus jellemző. 30 éves kor felett az esetek nagy részében a fertőzés transzformáló, tehát magasabb a rák kialakulásának kockázata.

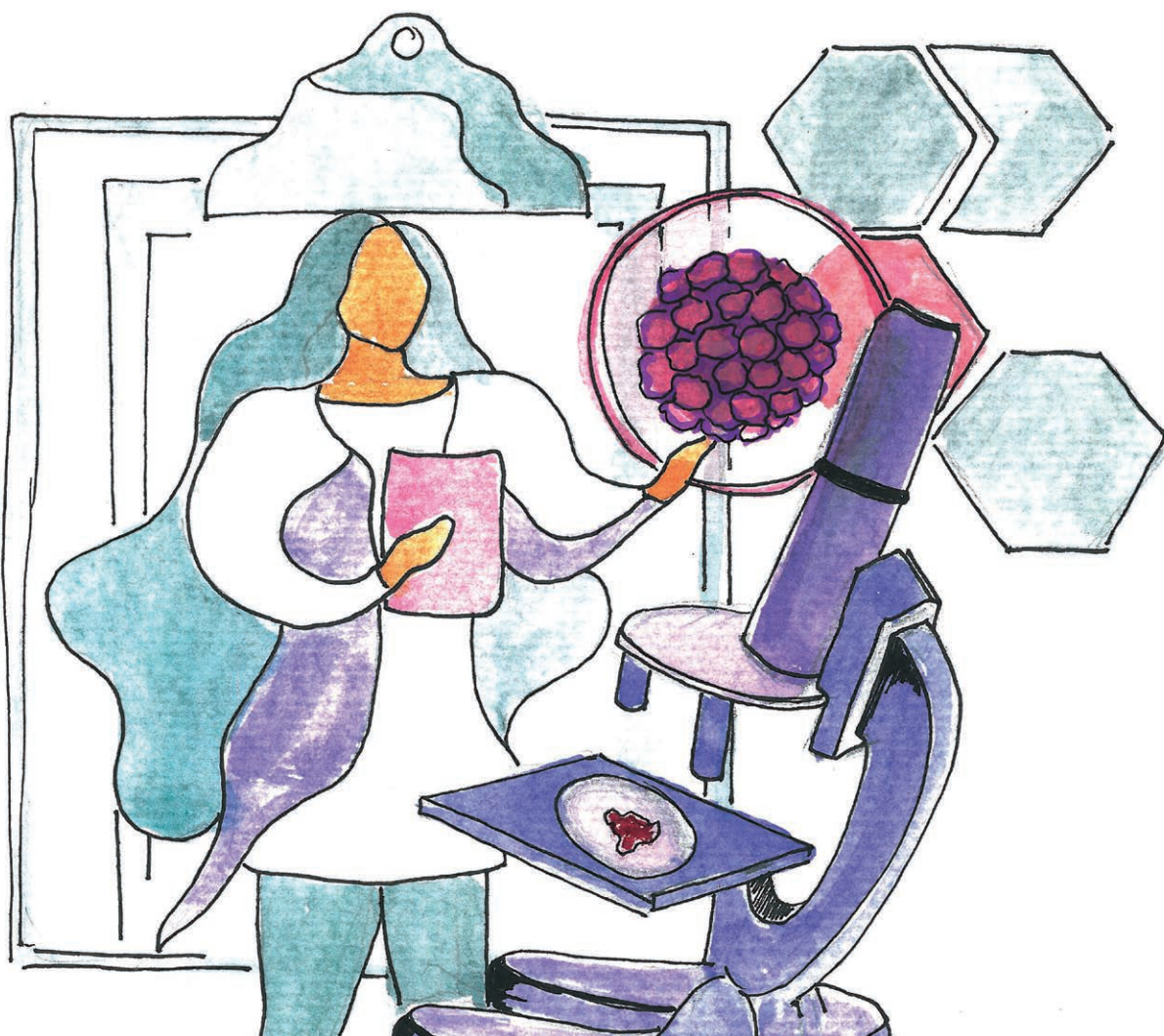
A HPV-tesztelés alkalmazása szűrővizsgálatként szintén országoként változó, de a világ egy irányba mozdul. A WHO ajánlása szerint legelőször is egy jó minőségű HPV-tesztet kell alkalmazni megfelelő életkorban. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a 30 év felettieknek a HPV-tesztnak kellene elsődleges szűrésnek lennie.

Ha egy teszt **NEGATÍV**, a legtöbben várhatnak 3-5 évet a következő tesztig. Végül is nincs olyan HPV-fertőzés, amely egyébként daganatmegelőző állapottá alakulna ilyen gyorsan.

Ha a teszt **POZITÍV**, a kérdés az, vajon a fertőzés átmeneti vagy transzformáló. Ezt biomarker-tesztekkel állapítják meg.

Ahogy már említettük, erre a célra leggyakrabban PAP keneteszteket használnak (A HPV-pozitívok osztályozása nőgyógyászati és kolposzkópos vizsgálatra). Néhány biomarker (metilációs markerek, kettős immunfestés p16-tal vagy Ki-67-tel), a HPV-genotipizálások, és néhány rákot okozó protein jelenlétének (E6-E7) vizsgálata folyamatban van, és lehetséges, hogy finomítani lehet segítségükkel a rizikóbecslést, a csupán keneteszthez képest (kevesebb nőt küldenek majd tovább, és kevesebb nő szorong majd a pozitív eredmény miatt).

Két proteint kell kiemelni ebben a folyamatban: p53 és retinoblastoma (RB). A P53 akadályozza meg a kontrollálatlan sejtosztódást, míg az RB állítja meg a sejtciklust kontrollra. A HPV-proteinek az E6 és E7 virális proteinek. Az E6 gátolja a p53 működését, így megakadályozza a sejtciklus feltartóztatását, talán a sejthalált is. Az E7 inaktíválja a retinoblastoma proteint. A vírus így kontrollálatlan és hiba nélküli hámsejt-osztódást okoz és abnormális szövetszaporulat-képződést, miközben a vírus önmagában csupán sokszorozódni akar. (5)



Különböző fajtájú HPV-tesztek

Számos HPV-teszt létezik. A terület gyorsan fejlődik, egyre több cég jelenik meg új termékekkel.

De elég jók ezek a tesztek? Bízhatunk bennük?

A HPV-alapú méhnyakszűrés kontextusában alapvető fontosságú megfelelően validált tesztek használni a minőségi eredményért.

Természetesen ezt nem a laikusoknak kell eldönteni. A tudomány, amint azt számos meglévő protokoll és útmutató mutatja (FDA-jóváhagyás, Meijer-protokoll, Valgent-protokoll) folyamatosan finomítja a választ erre a kérdésre. Az ESGO Megelőzési Munkacsoport a két standard összehasonlító teszt mellett (HC2 és GP5+/6+ PCR) nyolc további javasol, amelyeket használhatónak lehet tekinteni a méhnyakszűrés során (abc-sorrendben). (6)

- Alinity m HR HPV Assay [Abbott, Wiesbaden, Germany]
- Anyplex II HPV HR Detection [Seegene, Seoul, South Korea]
- Cobas 4800 HPV Test [Roche Molecular System, Pleasanton, CA, USA]
- HPV-Risk Assay [Self-Screen BV, Amsterdam, The Netherlands]
- Onclarity HPV Assay [BD Diagnostics, Sparks, MD, USA]
- PapilloCheck HPV-Screening Test [Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany]
- RealTime High Risk HPV Test [Abbott, Wiesbaden, Germany]
- Xpert HPV [Cepheid, Sunnyvale, CA, USA]

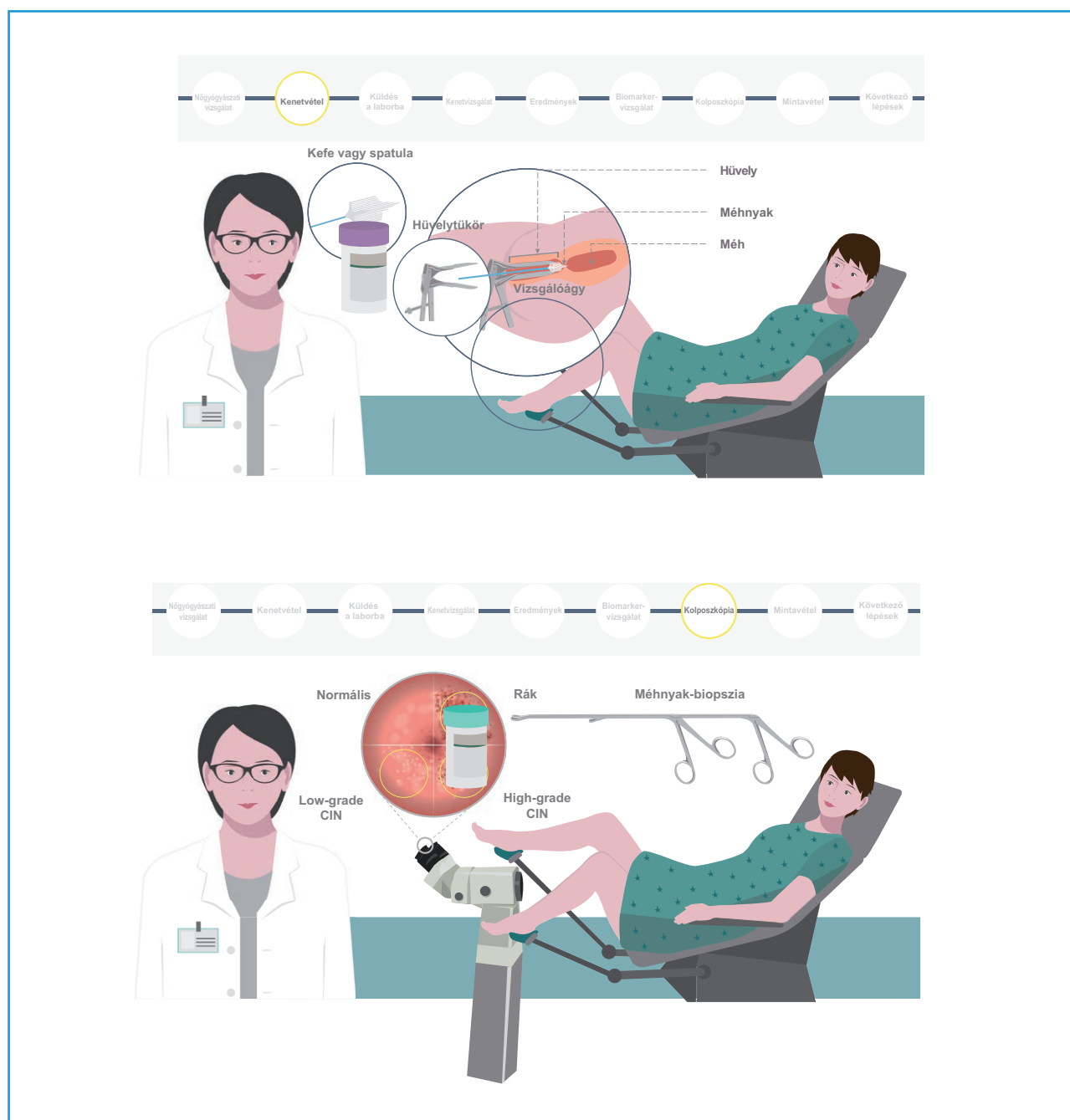
Azonban az ESGO áttekintés alapján nincs klinikailag jelentős különbség az elsődleges rákszűrésre alkalmazott DNS- és RNS-tesztek között sem a szenzitivitás, sem a specifikusság tekintetében.

Hogyan történik a mintavétel?

1. Citológia – PAP keneteszteszt

A citológiai mintavétel a nőgyógyász - vagy védőnő - által levett kenet. A kenetért az orvos (néhol a háziorvos, asszisztens, nővér, védőnő) mintavételi kefével mintát vesz a méhnyakból, majd fixálja laboratóriumi tesztelésre. A laborban speciális gép és/vagy citopatológus megvizsgálja a mintát. PAP-kenet lehet hagyományos (a sejteket egy üveglapon mintázzák), vagy folyadékban (folyadék alapú citológia – LBC). Az LBC nemkívánatos sejtektől tisztítja meg a levett mintákat, pl. vér vagy nyálka, és használhatóbb mintát nyújthat a citopatológusnak a kiértékeléshez.

A HPV is kiértékelhető az LBC mintákból néhány HPV-teszt használatával (reflex HPV-tesztelés). Ez nem lehetséges a hagyományos kenetminták esetén.

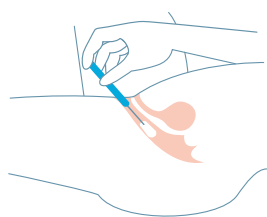


2. HPV-teszt

3. HPV-önteszt

Az önmintavételt méhnyakszűréshez a páciens otthon végzi, mintavevő eszközzel mintát vesz a hüvelyből, ahogy a lenti képeken látható.

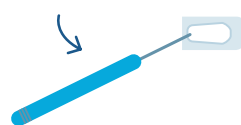
A hüvelyből mintavevő eszközzel való önmintavétel méhnyakrák-szűréshez



1. A mintavevőt vagy kefét behelyezzük a hüvelybe, és finoman forgatjuk 10-30 másodpercig.



2. A mintavevőt vagy kefét eltávolítjuk, és a begyűjtő tubusba helyezzük.



3. A mintavevőt vagy kefe szárát letörjük és kidobjuk.

4. A tubust lepecsételjük és címkézzük.



5. A mintát a laborba küldjük.

Citológiai eredmény definíciók (Citológiai szótár)

- ASCUS: Nem meghatározott jelentőségű atipikus laphámsejtek
A sejtek megjelenése eltér a normálistól, de nem abnormális.
- ASC-H: Atipikus laphámsejtek, HSIL nem kizárható.
- LSIL: Low-grade laphám alatti lézió. Enyhe laphámsejt-lézió.
- HSIL: High-grade laphám alatti lézió. Súlyos laphámsejt-lézió.
- A CIN1 léziót még nem tartják rákmegelőző állapotnak, de fokozott nyomonkövetés szükséges.
- A CIN2 és CIN3 rákmegelőző állapotok.

References

- (1) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in general population. *Cochran Database Syst Rev.* 2017. Aug.
- (2-4) 1. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383(9916): 524-32. 2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5: F88-F99. 3. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in Rural India. *NEnglJMed* 2009; 360(14): 1385-94.
- (5) Dr. Edina Lukács, Icó Tóth, *Mallowpacket-HPV Book*, 2020. Budapest, page 19-20.
- (6) 2020 ESGO list of hpv assays that can used for cervical cancer screening, M. Arbyn; M. Gultekin



*Az ENGAGe köszönetet mond a szerzőknek, a segítőknek és az
ENGAGe végrehajtó csoport tagjainak a folyamatos jelenlétükért,
és ezen tájékoztató frissítésén végzett munkájukért.*

*Az ENGAGe őszinte háláját fejezi ki Tóth Icónak és Prof. Dr. Murat Gultekinnek (TR)
ezen tájékoztató klinikai áttekintéséért.*

*Szintén köszönjük Szuhai Ágnesnek és a Roche Diagnostics Turkey-nek a grafikákat
a tájékoztatóhoz.*

ENGAGE

Weboldal: <https://engage.esgo.org/>

Email: engage@esgo.org

Facebook: <https://www.facebook.com/engage.esgo>

Az ENGAGe javasolja, hogy lépj kapcsolatba a helyi betegsegítő csoporttal

Mályvavirág Alapítvány

www.malyvavirag.hu

info@malyvavirag.hu

**Köszönjük a szakmai lektorálást dr. Novák Zoltán nőgyógyász-daganatsebésznek,
a Mályvavirág Alapítvány tiszteletbeli tagjának.**

