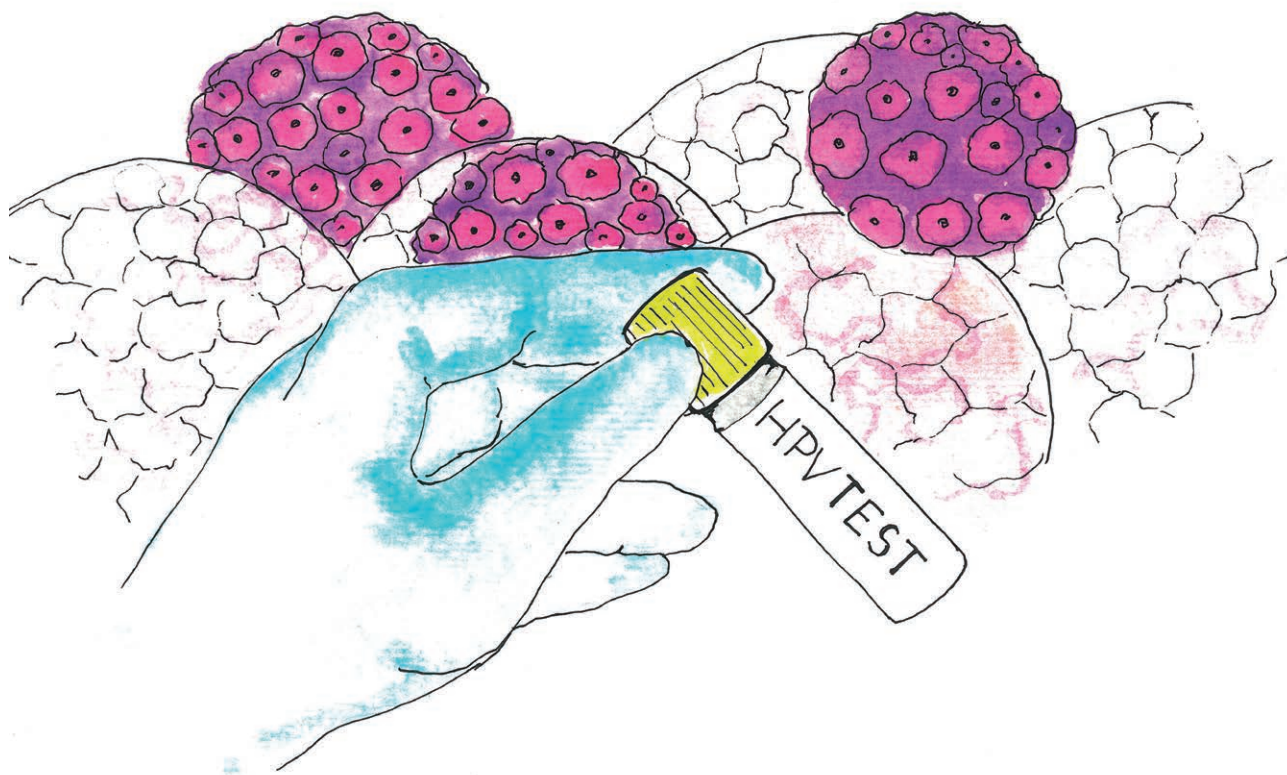


Minden, amit a HPV-tesztekről tudnod kell

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 vírushertőzést 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 két 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.

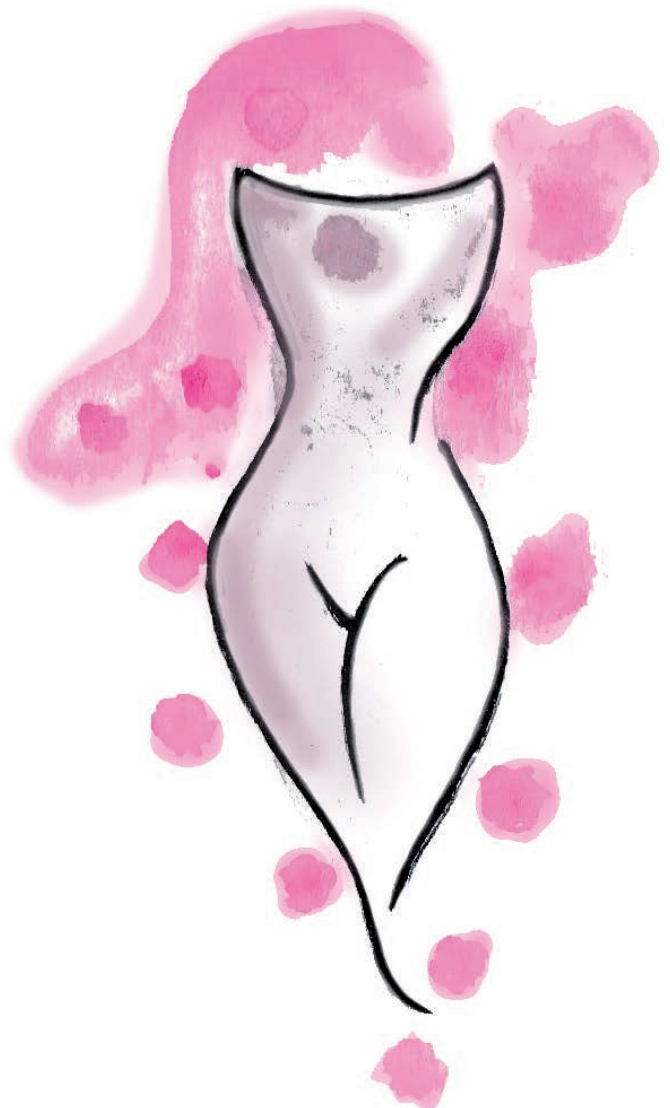
Két fajta HPV-fertőzés létezik:

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

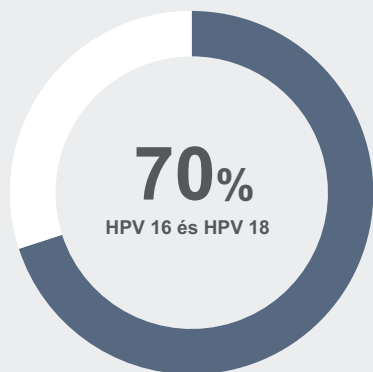
Az immunrendszer általában leküzdözi a vírust (átmeneti fertőzés); azonban néhány esetben az immunrendszer nem képes megszabadulni a HPV-től.

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.

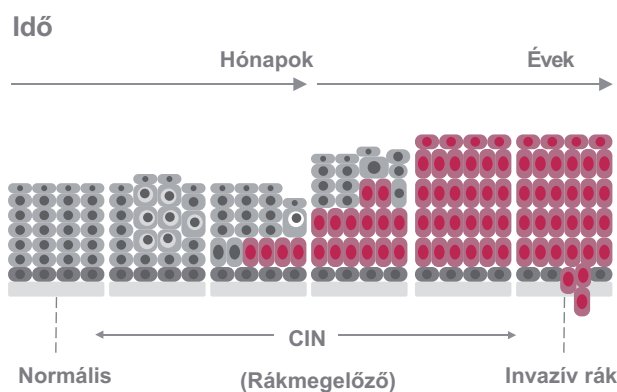
Amikor a vírus a testben időzik, átalakítja a sejteket, és az évek során rákmegelőző állapotot okozhat. Ebben a stádiumban az abnormális sejtek burjánzása megindult, de ez még nem rák (transzformáló fertőzés).



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 legmínimálisabbra legyen csak szükség. A szűrések és a rák megelőző állapotok kezelése fontos másodlagos prevenció eszközök.

Szűréstípusok

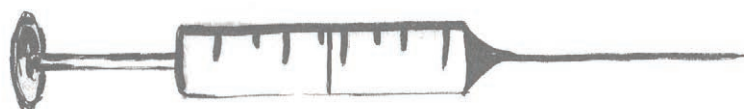
Miért beszélünk a szűrésről többszámban?

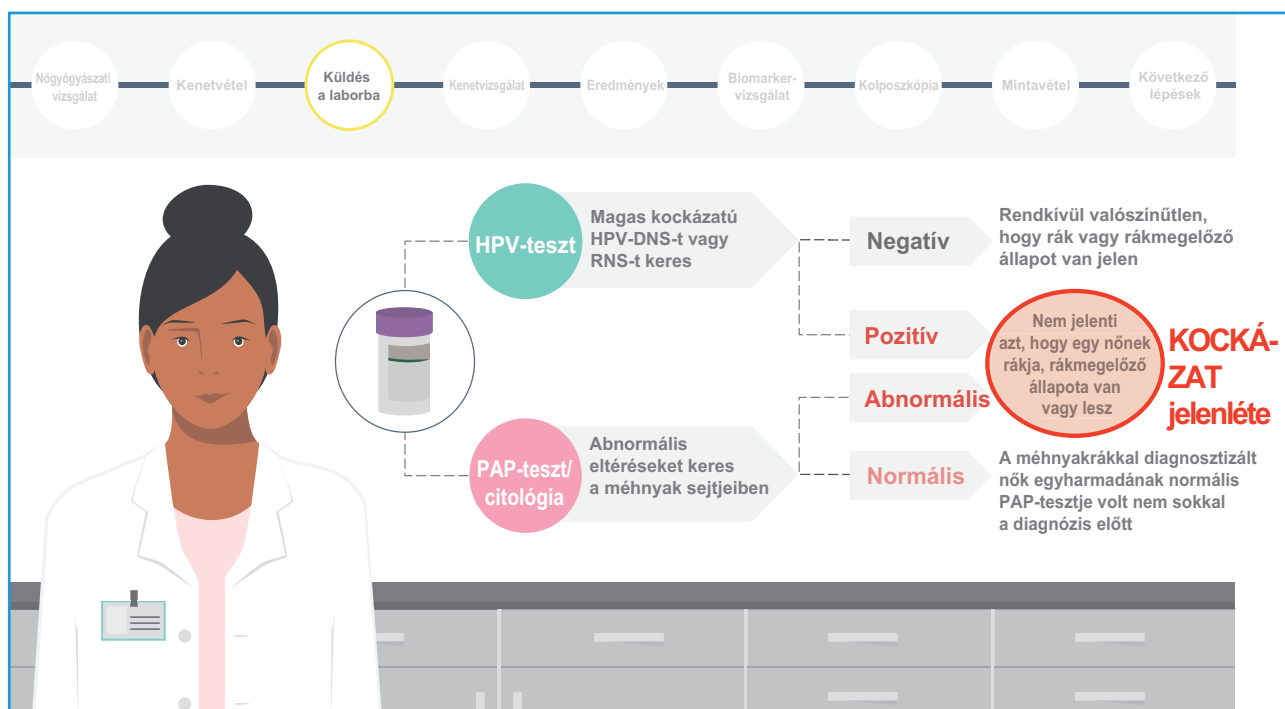
3 fajta szűrés van:

1. Citológia – PAP kenetvétele: 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-kenetvétele 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-önminta vétele: 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 rákmegelőző 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 (érzékenységű) 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.

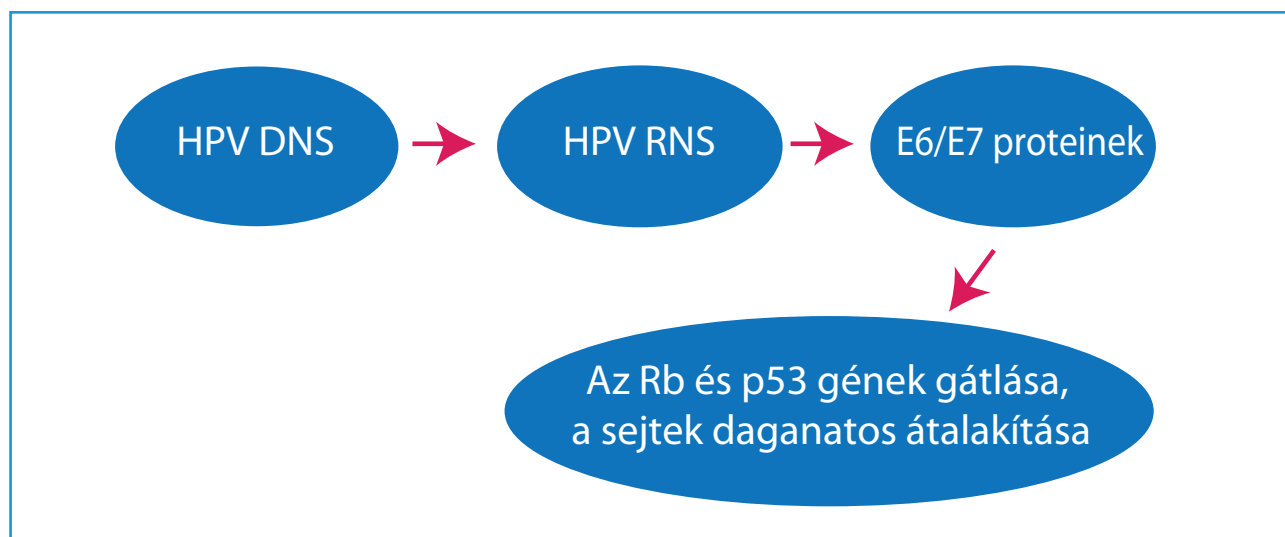
A tesztek szenzitivitása és specifikussága változó lehet.

A citológiai vizsgálat szenzitivitása kb. 60-70%. Ez azt jelenti, hogy kenetesztenél 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 szűrésként 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 kenetesztesztet 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)

Országonként 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.

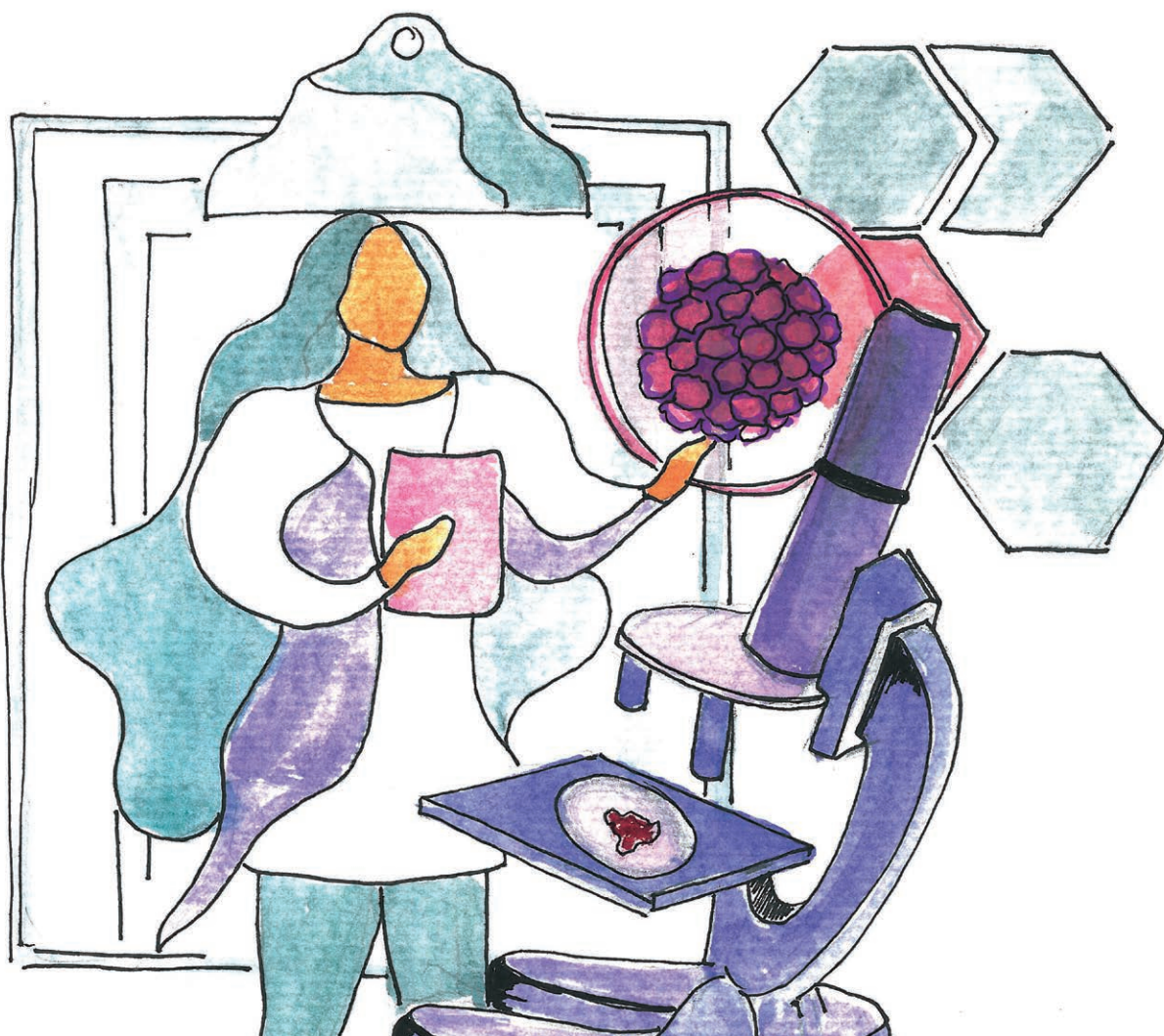
A HPV-tesztelés alkalmazása szűrővizsgálatként szintén országonként változó, de a világ egy irányba mozdul. A WHO ajánlása szerint legelőször is egy jó minőségű HPV-tesztet kell alkalmazni megfelelő életkorban. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a 30 év felettieknek a HPV-tesztnak kellene elsődleges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

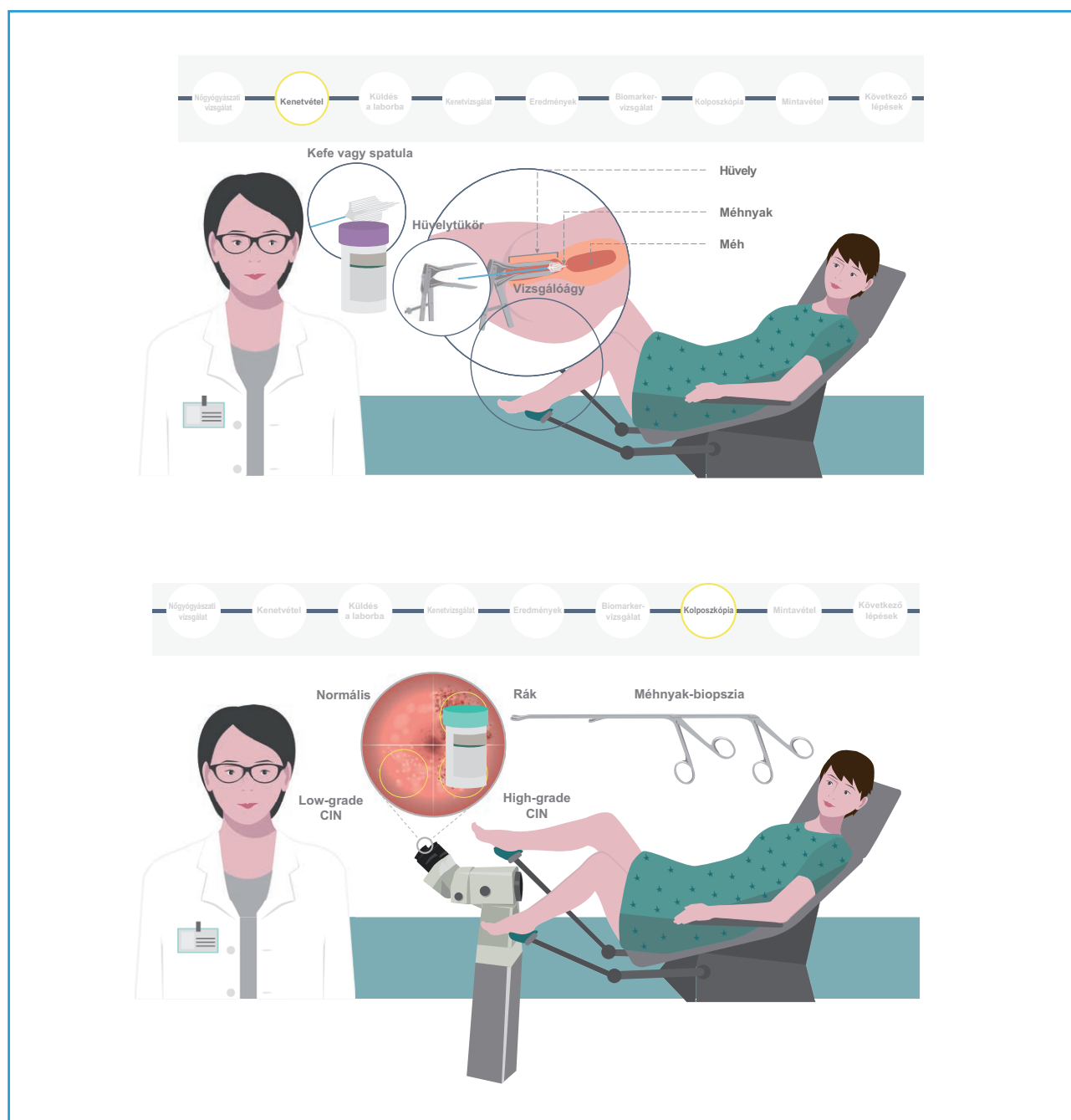
Azonban az ESGO áttekintés alapján nincs klinikailag jelentős különbség az elsődleges rákszűrésre alkalmazott DNS- és RNS-tesztek között sem a szenzitivitás, sem a specifikusság tekintetében.

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.

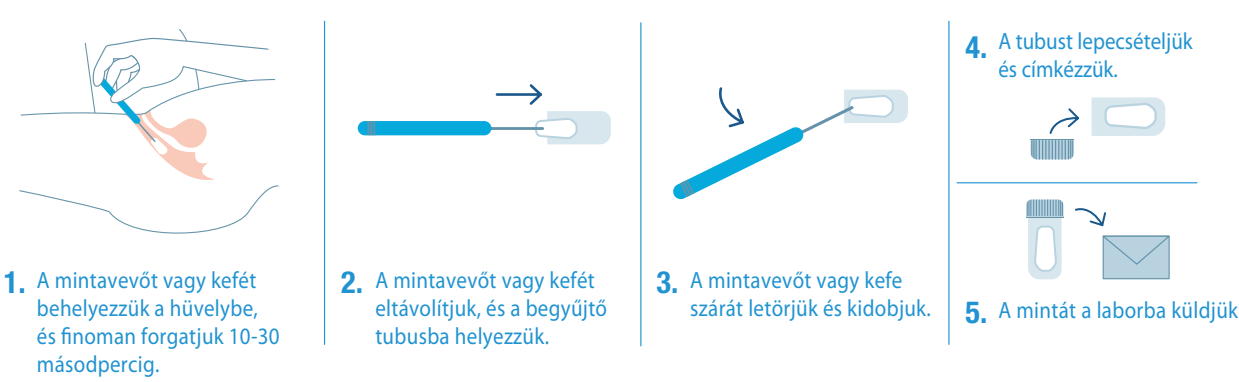


2. HPV-teszt

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 hálóját 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>

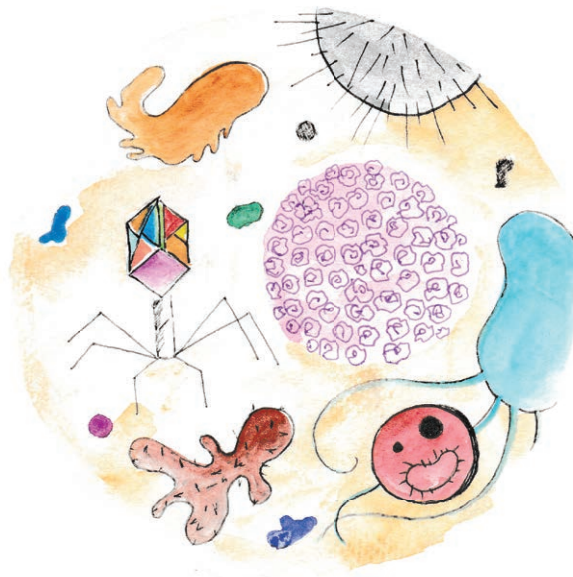
Az ENGAGe javasolja, hogy lépj kapcsolatba a helyi betegsegítő csoporttal

Mályvavirág Alapítvány

www.malyvavirag.hu

info@malyvavirag.hu

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





ENGAGe 
ESG  | European Network of Gynaecological
Cancer Advocacy Groups

