

A humán papillomavírus (HPV) molekuláris biológiai meghatározásának indikációi

Szentirmay Zoltán, Ottó Szabolcs, Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A humán papillomavírus kimutatásának indikációja Magyarországon nem egységes annak ellenére sem, hogy több szakmai fórum is foglalkozott vele. Az egységes szemlélet kialakulását az is nehezíti, hogy a HPV a szervezet legkülönbözőbb részeiben előforduló elváltozásokban nagy gyakorisággal mutatható ki, ugyanakkor onkológiai jelentősége változó. Éppen ezért az egészségügyi miniszter felkérte az Országos Onkológiai Intézetet a HPV-vizsgálat indikációjának kidolgozására, figyelemmel az OEP finanszírozási lehetőségekre is. Az általunk kidolgozott javaslat figyelembe veszi a már meglévő fontosabb hazai és nemzetközi ajánlásokat, valamint a bizonyított irodalmi adatokat és kiterjed egy kivétellel valamennyi ismert és gyakori HPV-pozitív elváltozás ismertetésére. Nem foglalkozunk a bőr HPV-okozta elváltozásaival, mert ebben a régióban a HPV-tipizálásnak jelenleg csak kutatási szinten van létjogosultsága. Az ismertetett indikációs kört a Sugárterápiás és Onkológus Szakmai Kollégium megtárgyalta, elfogadta és ajánlja.
Magyar Onkológia: 46:235–237, 2002



Az indikációk kidolgozásánál figyelembe vettük az alábbi ajánlásokat:

- Az Országos Laboratóriumi Intézet és az Országos Patológiai Intézet módszertani levele. Egészségügyi Közlöny, 26 sz. 3141-3147, 2001
- The Bethesda System 2001 Workshop Meeting. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, April 30 to May 2, 2001. www.Bethesda2001.cancer.gov
- Releváns nemzetközi és hazai irodalom.

Pathológiai elváltozások, amelyekben a HPV kimutatásának klinikai jelentősége van

I. A genitális régió elváltozásai

1. Atípusos laphám-elváltozások nem meghatározható biológiai jelentőséggel (*Atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US; cannot exclude HSIL, ASC-H*)

Indoklás: ASCUS esetén a cytologiai kép gyanút kelt az alacsony veszélyességi fokozatú intraepithelialis laphám-elváltozás (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), vagy a magas veszélyességi fokozatú intraepithelialis laphám-elváltozás (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) meglétére, de nincs meg e diagnózisokhoz szükséges minden kritérium. Tapasztalatok szerint az ASCUS diagnózis nemcsak enyhe, hanem valóban nagyon gyakran súlyos dysplasiát, esetleg carcinomát takar, de ezen elváltozások a szűrőssel azért nem mutathatók ki, mert a cytologia lényegében negatív minősítésű. Onkogén HPV a demográfiai viszonyoktól függően 40-50%-ban mutatható ki ASCUS-ban. A megfelelő kategóriába történő korrekt besorolás HPV-vizsgálat esetén sokkal könnyebben megadható, mert HPV-negativitás regeneratív elváltozás, -pozitivitás dysplasia vagy carcinoma mellett szól (11, 15, 16, 21, 22).

2. Atípusos mirigyhám-elváltozások nem meghatározható biológiai jelentőséggel (*Atypical glandular cells of undetermined significance AGC-NOS, (AGUS)*)

Indoklás: Számos esetben, amikor a cytologiai diagnózis AGUS kategória volt, az alábbi problémákat lehetett tapasztalni. (a) A diagnózist nem mindig követte megfelelő vagy egységes klinikai eljárás, miközben a betegnek fel nem ismert és nem megfelelően kezelt cervicális vagy endometriális mirigyhám-elváltozása volt. (b) Jelentős probléma adódott abból is, hogy hasonló hangzása alapján az ASCUS-t és AGUS-t összekeverték és ezért a mögöttes elváltozást nem fedezték fel. (c) „AGUS, inkább reaktív” kategória betegkövetése is mintegy 5-39%-ban talált daganatos folyama-

Érkezett: 2002. február 25.

Elfogadva: 2002. március 11.

Levelezési cím: Dr. Szentirmay Zoltán,
Országos Onkológiai Intézet,
1122. Budapest, Ráth György u. 7-9.
Telefon: 224-8783, Fax: 224-8620

tot. Ezek a problémák összeadódva nagyon sokszor alulértékelt betegellátáshoz vezettek. A mirigyhámsejtek HPV-pozitivitása valódi „endocervicalis dysplasia” vagy „endocervicalis in situ carcinoma” fennállását valószínűsíti (5, 14). Ritkán előfordul, hogy benignus mirigyhámsejtek vannak histerektómián átesett nők vaginális kenetében, amelyek az elsődleges malignus elváltozástól függetlenek, tehát nem tekinthetők recidívának vagy második primer tumornak. Az ilyen sejtek tuba prolapsus, vaginalis endometriosis, fistula, nem dietilstilbestrol eredetű vaginalis adenosis, sugár- vagy kemoterápiás kezelés hatására kialakult mirigyhám metaplasia eredetűek és mindig HPV-negatívak (12, 13, 20).

3. *Ismételten bizonytalan SIL (squamous intraepithelial lesion; HPV kimutatható) vagy NIL (negative for intraepithelial lesion; HPV nem mutatható ki) diagnózis végső megerősítése, illetve egyéb egyedi speciális körülmény megléte.*

Indoklás: Az LSIL és HSIL gyakorlatilag mindig HPV-pozitív. A fenti cytologiai diagnózisokat néha nem lehet egyértelműen felállítani, vagy ilyen diagnózis mellett néha előfordul, hogy a biopszia szövettanilag negatív. Ekkor ellenőrizni kell a cytologiai vélemény helyességét (21). Az irodalmi áttekintés kimutatta, hogy a cervix laphám-dysplasiák fejlődésmenete kezelés nélkül az alábbiak szerint alakul (9):

DYSPLASIA	REGREDIÁL %	PERSISTÁL %	PROGREDIÁL %
CIN 1	57	32	11
CIN 2	43	35	22
CIN 3	32	56	12

Az újabb adatok azt erősítik meg, hogy egy adott dysplasia viselkedése a kiváló HPV típusától, még inkább fizikai státusától függ. Ha a vírus a hámsejtben epizomális (cirkuláris) formában van jelen, LSIL alakul ki (HSIL immunuszupprimált egyénekben fordul elő) a HPV cytopathologiai jelei mellett. Ilyenkor az elváltozás spontán vagy konzervatív antivirális kezelés hatására vírusmentessé válhat és regrediál. Malignus transzformáció akkor következik be, ha a vírus linearizálódik és beépül a genomba (1, 7, 18).

4. *HPV-teszt végezhető pozitív cytologiai eredményt követő szövettani vizsgálat alkalmával, illetve cytologiai indikáció alapján végzett műtétet (conisatio) követő első cytologiai vizsgálat során a kezelés eredményének monitorizálása és a betegkövetési stratégia meghatározása céljából.*

Indoklás: A nyálkahártya hámsejt genomjába integrálódott HPV dysplasiát és/vagy carcinomát okoz. Az in situ elváltozásokat conisatióval el lehet távolítani, de a beavatkozás vírusmentességet csak az esetek mintegy felében eredményez. Ha conisatio után cytologiai atypia és HPV-fertőzés nem mutatható ki (kettős negativitás), akkor a beteg gyógyultnak számít és visszakerülhet a szervezett szűrési programba, mert méhnyakrák kialaku-

lása az elkövetkező 5–8 évben nem várható (8). Ha conisatio után cytologiai atypia nélkül HPV mutatható ki, a CIN kialakulásának valószínűsége 20 hónap után 70%, 40 hónap után több mint 90% (18).

5. *Idős nők primer cytologiai vizsgálata.*

Indoklás: A Bethesda 2001 megmondolásra ajánlja idős nők primer cytologiai vizsgálata során végzett HPV-teszt szükségességét. Más adatok is utalnak ilyen esetekben a magasabb rákkockázatra (4). További vizsgálatok szükségesek a HPV-kimutatás hasznosságának bizonyítására.

6. *HPV 16-fertőzés fennállta esetén az epizomális vagy integrált forma PCR-es vizsgálata*

Indoklás: A magas rizikójú HPV 16 előfordulási gyakorisága a világon mindenütt közel azonos és az összes fertőzés mintegy 50%-át teszi ki (2). Magyarországon a női lakosság kb. 27%-a HPV-vel fertőzött (23) és az esetek felében itt is a 16-os vírus mutatható ki. Carcinoma azonban csak a fertőzöttek 3–4%-ában, azokban a betegekben alakul ki, amelyekben a vírus linearizálódott és integrálódott a genomba (18). A HPV 16 fizikai státusának (epizomális vagy linearizált és a genomba integrált voltának) meghatározása kidolgozott és a nemzetközi irodalomban elfogadott (17). Ahogyan azt a 3. pont indoklásában is kifejtettük, az eredmény megszabja az adott beteg kezelését és betegkövetési stratégiáját.

II. A fej-nyaki régió elváltozásai

HPV-teszt szájüregi, garat-, gége-, hypopharynx-carcinomákban prognosztikai célból

Indoklás: Epidemiológiai adatok bizonyítják, hogy szoros összefüggés van a fej-nyaki régió laphámrákjainak bizonyos típusai és a HPV-infekció között (3, 6). Magyarországon ebben a régióban a HPV előfordulási gyakorisága a következő megoszlást mutatja: szájüreg-, garat- és tonsillarákban 50%, gégerákban 26% (19). A HPV-pozitív daganatok verrucosus carcinomák vagy basalooid laphámrákok, túlnyomórészt nőkben és gyakrabban 57 éves kor után fordulnak elő, nem függenek össze a dohányzással és az alkoholfogyasztással, diploid és p53-negatív tumorok, vagyis genetikailag kevésbé instabilak. A carcinomák lokálisan jobban körülírtak, általában több mint 18 hónap után recidíválnak, hosszabb túlélést mutatnak, és sugárérzékenyebbek mint a HPV-negatív tumorok (3, 6, 19). A HPV-kimutatás ezen régió daganataiban tehát kifejezetten prognosztikai jelentőségű.

III. A hörgők laphámcarcinomái

Tüdő laphámrák vizsgálata prognosztikai célból

Indoklás: A tüdő laphámrákokban hasonló gyakorisággal mutatható ki HPV jelenléte, mint a fej-nyaki régió tumoraiban. A HPV-pozitivitás összefüggést mutat a laphámrák bizonyos szövettani altípusával és feltehetően prognózisával (10). Jelenleg még nem áll rendelkezésre elegendő adat a HPV-teszt hasznosságának megítélésére, megfelelő magyarországi adatok nincsenek.

Ajánlás

1. A fenti indikációkon kívül a HPV kimutatásának nincs klinikai jelentősége, ezért diagnosztikus célú elvégzése nem indokolt. Külön kiemelendő, hogy a HPV molekuláris patológiai vizsgálata nem alkalmazható nőgyógyászati rákszűrő módszerként.
2. Az „alacsony rizikójú” HPV-fertőzésnek (HPV 6, 11, 13, 55, 74, 44) bizonyíthatóan csekély klinikai jelentősége van, ezért célzott kimutatására nincs szükség. (Egészen kivételesen mutáns HPV 6 dysplasiában kimutatható.)
3. A HPV-meghatározást és a cytologiai (esetleg szövettani) vizsgálatot azonos mintából kívánatos elvégezni és azonos leletben feltüntetni. Ha ez nem lehetséges, a molekuláris patológiai leletben illetve a cytopathológiai leletben a másik leletbe foglalt vizsgálati eredményre hivatkozni kell. Ha klinikailag is megfelelő, célszerű hasonló terminológiát használni a cytologiai és szövettani leletben. Az LSIL diagnózis HPV-pozitivitás illetve enyhe dysplasia (CIN 1), HSIL pedig közepes és súlyos dysplasia, továbbá carcinoma in situ (CIN 2, CIN 3) esetén használható a szövettani diagnosztikában is.
4. A szájúregi-, gége- és nyelőcső-papillomák HPV-eredetűek. A vírus rendszerint episzomális formában van jelen, azonban hosszabb fennállás után a papillomák spontán vírusmentessé válhatnak és növekedésük leáll. Ezen elváltozásokban a HPV kimutatásának nincs klinikai jelentősége, vizsgálata kutatási célokat szolgál. Kivétel lehet a florid recidiváló papillomatosis, mert ha az elváltozásokban a HPV linearizált és genomba integrált formája kimutatható, malignizációval kell számolni.
5. A bőrön lévő számos szemölcs, bowenoid papulosis, keratoticus cysta vagy keratoacanthoma szintén HPV-eredetű, de felismerésükhöz és gyógyításukhoz a HPV-teszt nem szükséges, kutatási célból végezhető.

Irodalom

1. Bergeron C, Jeannel D, Poveda JD, et al. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol* 95:821-827, 2000
2. Bosch XF, Manos MM, Sherman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective: International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 87:796-802, 1995
3. Gillison ML, Koch MW, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92:709-720, 2000
4. Johnson K with the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: Periodic health examination, 1995 update: 1. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women. *Canad Med Assoc J* 152:483-493, 1995
5. Leary J, Jaworski R, Houghton R. In-situ hybridization using biotinylated DNA probes to human papillomavirus in adenocarcinoma-in-situ and endocervical glandular dysplasia of the uterine cervix. *Pathologica* 23:85-89, 1991
6. Lindel K, Beer KT, Laissue J, et al. Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx. A radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 92:805-813, 2001
7. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 281:1605-1610, 1999
8. Meijer CJ, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, et al. HPV typing and testing in gynaecological pathology: has the time come? *Histopathology* 33:83-86, 1998
9. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 21:17-25, 1996
10. Miyagi J, Tsuchioka K, Kinjo T, et al. Recent striking changes in histological differentiation and a rate of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the lung in Okinawa, a subtropical island in southern Japan. *J Clin Pathol* 53:676-684, 2000
11. Pitman MB, Cibas ES, Powers CN, et al. Consequences of eliminating ASCUS. *Mod Pathol* 14:143A, 2001
12. Ponder TB, Easley KO, Davila RM. Glandular cells in vaginal smears from posthysterectomy patients. *Acta Cytol* 41:1701-1704, 1997
13. Ramirez NC, Sastry LK, Pisharodi LR. Benign glandular and squamous metaplastic-like cells seen in vaginal Pap smears of post hysterectomy patients: incidence and patient profile. *Eur J Gynaecol Oncol* 21:43-48, 2000
14. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance: cytopathologic features, histopathologic results, and human papillomavirus DNA detection. *Hum Pathol* 30:816-825, 1999
15. Sherman ME, Kelly D. High grade squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma following the report of three negative Papanicolaou smears: Screening failures or rapid progression? *Mod Pathol* 5:337-342, 1992
16. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 93:293-299, 2001
17. Szarka K, Veress Gy, Juhász A, et al. Integration status of virus DNA and p53 codon 72 polymorphism in human papillomavirus type 16 positive cervical cancers. *Anticancer Res* 20:2161-2168, 2000
18. Szentirmay Z, Cseh J, Pulay T, Kásler M. Humán papillomavírus és méhnyakrák: a tumoros folyamat kialakulásának genetikai háttere. *Orv Hetil* 142:1429-1436, 2001
19. Szentirmay Z, Szántó I, Melegh Zs, et al. Oki összefüggés a humán papillomavírus-fertőzés és a fej-nyaki régió valamint a nyelőcső laphámrákjának egyes típusai között. *Magyar Onkol.* 46:35-41, 2002
20. Tambouret R, Pitman MB, Bell DA. Benign glandular cells in posthysterectomy vaginal smears. *Acta Cytol* 42:1403-1408, 1998
21. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 92:397-402, 2000
22. Van den Brule AJC, Walboomers JMM, Du Maine M, et al. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 48:404-408, 1991
23. Veleczki Zs, Petrás S, Szentirmay Z. Cytological features of the genital human papillomavirus infection in 10000 cervical cytological smears. Presented in the 26th European Congress of Cytology, 26-29 September 1999, Budapest, Hungary