

HPV-diagnosztikai módszerek

DR. KOISS RÓBERT

A méhnyakszűrés mint másodlagos megelőzési módszer egyik célja a valódi rákelőtti állapotok időben történő kimutatása. Olyan detektálási módszert kell alkalmazni, amely érzékenysége a rákelőtti állapot kimutatásában közel 100%-os és a fals negatív készsége alacsony. A HPV-fertőzés és méhnyakrák kialakulása közötti ok-okozati kapcsolatot számtalan tanulmány egyértelművé tette.

BEVEZETÉS

A méhnyakrák okozta megbetegedés a 40 éves nők körében a 3. helyen áll a világon.¹ Az 1950-ben bevezetett szervezett szintű méhnyakszűrés jelentősen csökkentette a méhnyakrák okozta halálozást, azonban a betegség rákelőtti állapotban való felfedezésében nem hozott változást. A sejtkenet alapú szűrésben az áttörést az új és egységes nevezéktan (Bethesda-rendszer) 1998-as bevezetése jelentette. Az egységes nomenklátúra közelebb vitte a klinikusokat a méhnyakrák patogeneziséhez, azonban a szűrés módszertanában rejlő gyengeségeket nem volt képes felülírni. A mintavételi eljárás sejt alapú maradt, és csak a lesodródott sejtekről tudott a citopatológus véleményt mondani. A szubjektívum csökkent a folyadék alapú minták bevezetésével, azonban még így sem lehetett a citológia negatív prediktív értékét 60% fölé vinni. Mérföldkőhöz értünk, amikor a HPV-fertőzést, mint a méhnyakrák oki tényezőjét, elfogadták. A 2000-es években számtalan diagnosztikai cég fogott bele a HPV DNS-ének kimutatására alkalmas vizsgálómódszerek fejlesztésébe.^{2,3} Kiderült, hogy a vírus-DNS hiánya esetén az intervallumrák és rákelőtti állapot kialakulási esélye közel nulla, sőt a szűrési idő 3 évről 5 évre is emelhető biztonsággal. A HPV-fertőzés

jelenléte a detektálás időpontjában még nem jelenti, hogy a méhnyakrák vagy a rákelőtti állapot már kialakult. A HPV örökítő anyagának (DNS) kimutatása mint elsődleges szűrővizsgálati módszer kiválóan alkalmas annak eldöntésére, hogy kit lehet biztonsággal a következő szűrési időpontig elengedni, mert közel 100%-os a vizsgálat negatív prediktív értéke. A hagyományos citológiai vizsgálat negatív prediktív értéke átlagosan 60% körüli. Ezért a HPV-DNS kimutatása mint elsődleges szűrővizsgálati módszer pontosabb és érzékenyebb, mint a citológiai vizsgálat.⁴ A meggyőző klinikai vizsgálatok eredményeképpen több országban is a HPV alapú szűrést fogadták el mint elsődleges szűrővizsgálati eljárást a méhnyakszűrés módszereként.^{5,6}

A HPV-FERTŐZÉS DETEKTÁLÁSI MÓDSZEREI

A nagy kockázatú HPV-fertőzés egyértelműen szerepet játszik a méhnyakrák kialakulásában.⁷ A HPV okozta fertőzés több úton is lezajlódhat. Az első esetben a vírus a sejt citoplazmájába kerülve, mintegy zárvány (kapszid) formában, inaktív állapotban marad, és géneinek átíródása nem történik meg.⁸ Ebben az esetben ugyan kimutatható a vírus genomja, azonban az alacsony kópiaszám miatt gyakran



DR. KOISS RÓBERT

Nőgyógyász, onkológus, a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság elnöke; Wáberer Medical Center, nőgyógyászati profilvezető, Budapest

kapunk HPV-DNS-negatív mintát. Máskor, a fertőzések 80%-ára jellemző, hogy a vírus reprodukív fertőzést hoz létre, azaz a vírus a gazdasejtet saját reprodukciójára használja. A vírus genom ugyan integrálódik a gazdasejt DNS-be, és onkogén potenciállal rendelkező gének (E2, E6, E7) is expresszálódnak, azonban ezek szintje alacsony marad. A vírus kapszid proteinjét

kódoló L gének (L1, L2) átíródása és képződése ellenben fokozott, annak érdekében, hogy a replikáció végén teljesen kész vírusok hagyják el a gazdasejtet.⁹ A tranziens fertőzések általában 12–18 hónap alatt eliminálódnak. A harmadik formában, amit transzformáló fertőzésnek hívunk, a vírus genomja integrálódik a gazdasejt örökítő anyagába, és a vírusonkogének fokozott képződésével (over-expresszió) találkozunk. Az E6/E7 onkogének által kódolt fehérjék túlképződésük során a gazdasejt tumorsuppresszor fehérjéjéhez kötődve blokkolni képesek a sejt kontrollált osztódását. Ennek eredményeképpen a sejt kontrollálatlanul osztódik, ami daganatképződéshez vezet.¹⁰ Az onkogének átíródásuk során mRNS-re írják át kódolt fehérjéjüket, így az E6/E7 gének mRNS-en való megjelenése daganatképződési potenciállal rendelkezik.

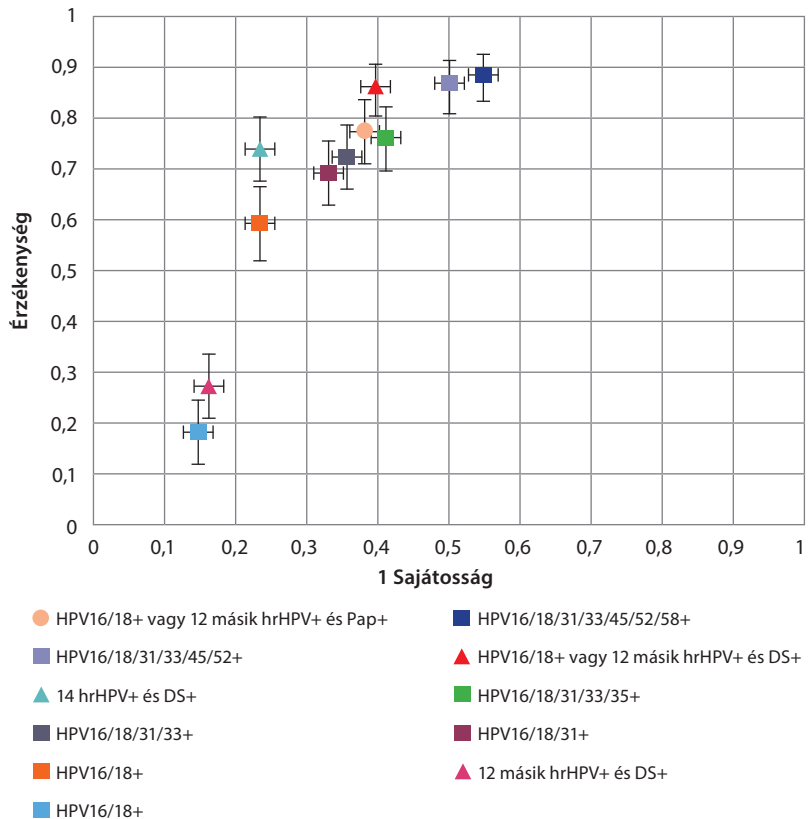
A ma elfogadott HPV-DNS-detektálási módszerek közül azok, amelyek a vírus L1 génjére fókuszálnak, a vírus jelenlétét bizonyítják, nem a transzformációt. Ebből adódik, hogy az L1 alapú HPV-DNS tesztek számára a súlyos esetek közel 15%-a észrevétlen marad.¹¹ A HPV-DNS detektálási módszerek gold standardjának tekintendő Hybrid Capture 2 teszt a vírus teljes genomjának kimutatására alkalmas, így kiváló összehasonlítási pontot jelent a transzformáló fertőzés kimutatására alkalmas egyéb tesztekkel.

HPV-DNS-POZITÍV MINTÁK TOVÁBBI VIZSGÁLATÁNAK MÓDSZEREI

Az összehasonlító klinikai vizsgálatok a non-inferiority elv alapján történtek, amely során a triage tesztek hasonlították össze vagy a citológiai vizsgálattal, vagy a HPV-DNS (HC2) tesztel, a CIN2–3 esetekre mutatott érzékenység, specifitás, pozitív kórjólási tényező (PPV) szempontok szerint. A triage teszt elsődleges célja, hogy a transzformáló fertőzést tudja nagy

01. ÁBRA

A HPV-pozitív nők esetében 11-féle triage módszer CIN3 elváltozásra mutatott érzékenysége és specifitása. (A háromszögek dual staining módszert, a négyzetek a HPV genotípus detektálási módszert tartalmazzák.)



Forrás: Stoler MH, Baker E, Bojler S, et al. Approaches to triage optimization in HPV primary screening: Extended genotyping and p16/Ki-67 dual-stained cytology-Retrospective insights from ATHENA. *Int J Cancer* 2020;146:2599–2607

biztonsággal kimutatni, és a CIN3 iránt magas specifitással rendelkezzen. A tesztek három csoportra bonthatók aszerint, hogy a sejtben létrejövő elváltozásokat, a HPV DNS-ének mRNS-re történő átíródását vagy a gazdasejt DNS-metilációját mutatja ki.

p16/Ki67 kettős festődésű eljárás

Az első csoportba tartozó és a leggyakrabban alkalmazott triage teszt a p16/Ki67 dual staining (kettős festődés) alapú módszer.

Ennek lényege, hogy a transzformáló fertőzése során a virális E6 gén átíródása fokozza a p16 sejtfehérje működését, gátolva a sejtben a tumorsuppressziót, valamint a sejtproliferációt szabályozó Ki67 fehérjének overexpressziója a sejt kontrollálatlan osztódását eredményezi. Ez a sejtkenet alapú teszt mind érzékenységben, mind specifitásban felülmúlja a hagyományos citológiát a HPV-pozitív minták esetében.¹¹ Hátrányként elmondható, hogy sejtkenet

alapú, amely értékelhető mintavételt feltételez, valamint az eljárás tanulást igényel, és a módszer drága.

HPV törzsspecifikus meghatározása (genotipizálása)

A másik csoportba a HPV örökítőanyagának törzsspecifikus vizsgálata és a vírus E6/E7 onkogénjeinek mRNS-re való átíródása, detektálása tartozik. A HPV-fertőzés törzsspecifikus meghatározásának előnye, hogy a magas daganatképző potenciállal bíró vírustörzsek (HPV16/18) szelektíven kerülnek kimutatásra. A módszer érzékenysége jobb, mint a hagyományos citológiai vizsgálaté és az általános HPV-DNS-vizsgálaté, azonban specifikitása gyenge (1. ábra).

A módszer gyenge specifikitása abból ered, hogy nem képes elkülöníteni a reproduktív fertőzést a transzformálótól.¹² A törzsspecifikus HPV-meghatározás kiválóan alkalmas a CIN3 miatt végzett kúpkimetszésen átesett betegek nyomon követésére. A teszt negativitása érzékenyebb a perzisztáló/recidiváló CIN3 kimutatására, mint a hagyományos citológiai vizsgálat. A kúpkimetszés után elvégzett HPV-meghatározás (HPV Test of Cure- TOC) negatív prediktív értéke jóval meghaladja a sebészeti szél érintettségéből becsült kórjósálatét. A műtét után levett HPV-teszt negativitása kellő biztonságot jelent a perzisztáló CIN3 kizárásához, ezzel megelőzve egy újabb konizáció elvégzését.^{13,14}

Az E6/E7 mRNS alapú szűrés, a nem negatív minták triage-ban

A HPV onkogén E6/E7 információjának mRNS-re történő átíródása a transzformáló fertőzések esetén emelkedett, ezért ennek detektálása segíthet a HPV-DNS-pozitív minták súlyosságának megítélésében. Az E6/E7 mRNS kimutatására alkalmas szűrési módszerek képesek a valódi rákelőtti állapotok időben történő detektálására. Ennek megítélésére a citológiai vizsgálat

mellett a HPV-DNS alapú szűrést vették összehasonlítás alapnak, mind az érzékenység, mind a specifikitás tekintetében. A vizsgálatok igazolták, hogy az E6/E7 mRNS alapú szűrés nem múlta alul sem érzékenységben, sem negatív prediktív értékében a HPV-DNS alapú szűrést, sőt életkori bontásban vizsgálva a 30–40 éves életkori tartományban az érzékenysége jobb volt a HPV-DNS alapú szűréshez képest. Az enyhe sejteltérést (ASCUS, LSIL) mutató esetekben triage részeként alkalmazott mRNS teszt a HC2 DNS alapú teszttel összehasonlítva a CIN2+ esetekre érzékenységben azonosságot mutatott, azonban specifikitásban jobban teljesített¹⁵ (2. ábra). A klinikai vizsgálatok egyértelművé tették, hogy a triage részeként elvégzett E6/E7 mRNS alapú módszer a HC2 DNS alapú szűréshez képest specifikusabb módszer a CIN2+ esetek felderítésében az enyhe fokú sejteltérést mutató esetekben. A jelenlegi gyakorlatban HPV-DNS-pozitív minták esetében reflex citológiai vizsgálat indokolt. Az NTCC2 Working Group által végzett prospektív tanulmány alapján, ahol a reflex citológiát hasonlították össze a p16/ki67 dual staining és az E6/E7 mRNS teszttel a CIN2+ iránti érzékenység, specifikitás tekintetében, igazolást nyert, hogy a citológiával szemben a biomarkerek érzékenyebbek bizonyultak (ASCUS+ 67%-os, míg E6/E7 mRNS+ 97%-os szenzitivitás CIN3+ esetekre). A p16/ki67 dual teszttel szemben is érzékenyebb volt az E6/E7 mRNS teszt (p16/ki67 80%, míg E6/E7 mRNS+ 97%-os szenzitivitás CIN3+ esetekre), azonban az mRNS teszt kevésbé bizonyult specifikusnak. A vizsgálat fontos eredményének számít, hogy a HPV-DNS-pozitív és reflex citológiával is pozitív (LSIL, ASCUS) minták közül az E6/E7 mRNS-negatív minták között nem fordult elő CIN2+ eset a 1 éves nyomon követés alatt. Ez jól tükrözi, hogy ezekben a mintákban nem történt meg a transzformáció, és a spontán regresszió magas.¹⁶ További

vizsgálatokban elsődleges szűrési módszerként vették górcső alá az E6/E7 mRNS alapú eljárást és hasonlították össze a HC2 DNS alapú technikával (1. táblázat). Az 1. táblázatból kiderül, hogy a CIN2+ esetek tekintetében az E6/E7 mRNS teszt nem múlta alul a HC2H HPV-DNS tesztet, sem specifikitásban, sem pozitív kórjóslati tényezőben, sőt elmondható, hogy érzékenyebb szűrővizsgálati módszer a HPV-DNS alapú szűréshez képest.¹⁷

Az E6/E7 mRNS alapú módszer kiválóan alkalmas mint elsődleges szűrés a negatív esetek biztonságos meghatározására, valamint triage-ban a valódi rákelőtti állapotok időben történő kimutatására.

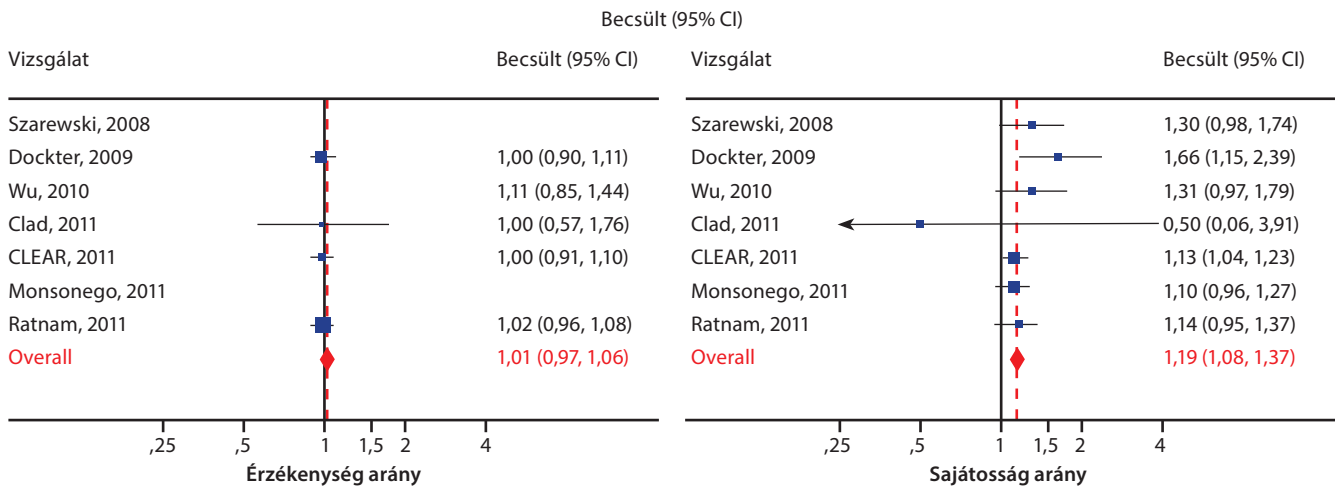
Metilációs marker vizsgálat

A humán papillómavírus hámfajlagos kórokozóként alkalmas arra, hogy „elbújjon” a szövet antigénprezentáló sejtjei elől, ezzel csökkentve a gyulladásos faktorok felszaporodását, biztosítva a vírus túlélését és a daganatképződést. A betegség kialakulását a vírus jelenlétén kívül a beteg genetikai állománya is befolyásolja. Az egyének közötti genetikai különbségek (epigenetikai különbség, a génexpresszió-szabályozásban való eltérések) vizsgálata lehetőséget teremtett egy új triage módszer bevezetésére a HPV-DNS-pozitív mintáknál. Az elmúlt 10 évben jelentős előrelépés történt a HPV okozta fertőzés miatt fellépő host gének metilációján alapuló biomarkerek detektálásában. A sejt DNS promotor szakaszán lévő CpG szigetek metilálódása olyan mikroRNS-ek (CADM1, MAL, miR-124-2, POU4F3) átíródását okozza, amelyek a méhnyakrák kialakulásához vezetnek.¹⁸

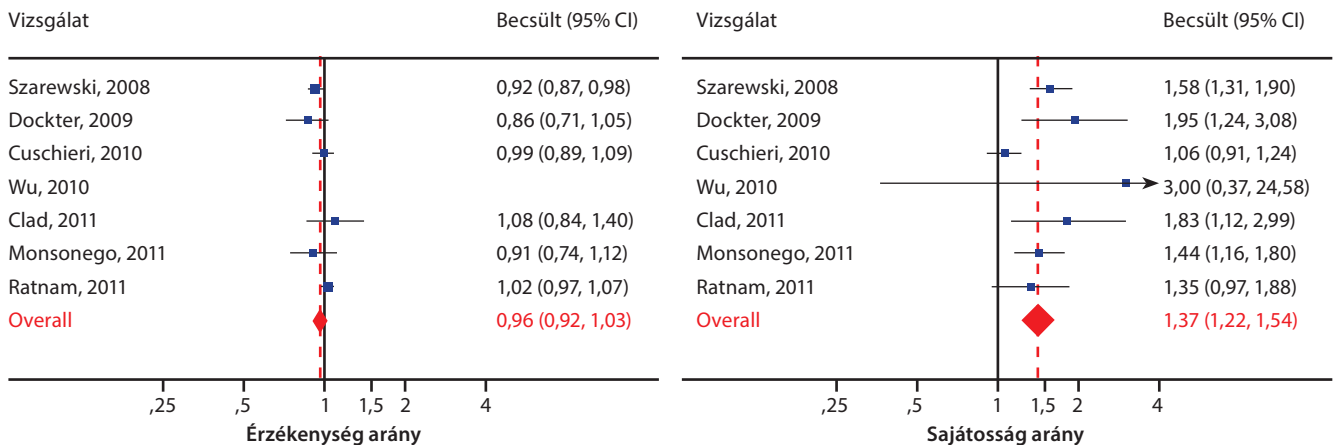
Magyarországi vizsgálat során 6000 beteg beválogatásával vizsgálatuk a HPV-pozitív mintáknál POU4F3 metilációs marker érzékenységét és specifikitását a CIN2+ eltérésre, összehasonlítva a reflex citológiai vizsgálattal. Az eredmények azt igazolták, hogy a marker bármely életkorban is vizsgálva a CIN3 eltérésre mutató érzékeny-

02.
ÁBRA

ASCUS esetén a HPV mRNS (E6/E7) és a HPV DNS (HC2) érzékenysége, specifikitása CIN 2+ esetekre



LSIL esetén a HPV mRNS (E6/E7) és a HPV DNS (HC2) érzékenysége, specifikitása CIN 2+ esetekre



Forrás: Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy, *Int J Cancer* 2013 Jan 1;132(1):101–8

sége legalább 60%-kal nagyobb (25–65 év között relatív érzékenység: 1,74, 30–65 év között relatív érzékenység: 1,64) volt, mint a citológiai eredményé.

Egy nemzetközi összefoglaló tanulmányban a HPV-pozitív minták triage eljárására alkalmas metilációs markerek (CADM1, MAL, miR-124-2, POU4F3) CIN2+

eltérésre adott szenzitivitását, specifikitását és pozitív prediktív értékét hasonlították össze a reflex citológiával és HPV16/18 genotipizálással.

A metaanalízis eredményeképpen elmondható, hogy a metilációs markereknek a CIN3 eltérésre mutatott összetett érzékenysége 70,5% (95%-os megbízha-

tósági tartomány [CI, confidence interval]: 64,8–75,6), összetett specifikitása 74,7% (95% CI: 70,8–78,1), a pozitív kórjelző képessége pedig 40,8%-nak (95% CI: 33,9–48,0) bizonyult, jóllehet a klinikai vizsgálatok összetétele jelentős különbségekre világított rá. Az összehasonlító vizsgálatból kiderült, hogy a reflex

01. TÁBLÁZAT

Az Aptima E6/E7 mRNS teszt összehasonlítása a HC2 teszttel a szövettanilag igazolt CIN esetekben az érzékenység és a specificitás tekintetében, mint elsődleges szűrési módszer

DIAGNOSZTIKAI INDEX	SZÖVETTAN	APTIMA		HC2	
		ELFOGADOTT/ÖSSZES EREDMÉNY (%)	95% CI	ELFOGADOTT/ÖSSZES EREDMÉNY (%)	95% CI
Érzékenység	CIN2+ (n=401)	386/401 (96,3)	94,4, 98,2	378/401 (94,3)	92,0, 96,6
	CIN2 (n=120)	112/120 (93,3)	88,8, 97,8	106/120 (88,3)	82,6, 94,0
	≥CIN3 (n=281)	274/281 (97,5)	95,7, 99,3	272/281 (96,8)	94,7, 98,9
Sajátosság ^b	≤CIN1 (n=1,017)	439/1,017 (43,2)	40,2, 46,2	394/1,017 (38,7) ^b	35,7, 41,7
	CIN1 (n=366)	93/366 (25,4)	20,9, 29,9	81/366 (22,1) ^b	17,8, 26,4
	Negatív (n=651)	346/651 (53,1)	49,3, 56,9	313/651 (48,1) ^b	44,3, 51,9
Pozitív kórjóslat	CIN2+ (n=401)	386/964 (40,0)	36,9, 43,1	378/1,001 (37,8)	34,8, 40,8
Negatív kórjóslat	≤CIN1 (n=1,017)	439/454 (96,7)	95,1, 98,3	394/417 (94,5)	92,3, 96,7

Forrás: Samuel R, Francois C, Dan F, et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer, *J Clin Microbiol* 2011 Feb;49(2):557–64

^bAz Aptima és a HC2 specificitása a CIN2+ esetek megtalálásában szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,05$)

Rövidítések: HPV: humán papillómavírus, CIN: cervicalis intraepithelialis neoplasia, HC2: hybrid capture2

citológiához képest a metilációs markerek összesített érzékenysége a CIN3 eltérésre alacsonyabb volt (0,87, 95% CI: 0,65–1,17 [CIN3+]) abban az esetben, ha ASCUS vagy súlyosabb elváltozás állt fenn. A specificitás tekintetében viszont meghaladta a reflex citológiát (1,37, 95% CI: 1,02–1,85). A HPV16/18 törzsspecifikus meghatározással való összehasonlításban 9 közleményben a metilációs markerek magasabb érzékenységgel (1,22, 95% CI: 1,05–1,42), és jóval magasabb specificitással (1,63, 95% CI: 1,30–2,05) rendelkeztek.²⁰

Az önmintavételi eljárás során nyert mintákat is elemezték mind a HPV-DNS, mind a metilációs marker kimutatása szempontjából. Az eredmények alapján kiderült, hogy az önmintavétel során nyert HPV-DNS-pozitív mintákon elvégzett DNS-metilációs teszt eredménye nem múlta alul a klinikus által levett reflex sejtkenet (korábban HPV-pozitív minta) CIN2+ szemben mutatott érzékenységét (RR: 1.19).²¹

ÖNMINTAVÉTELI ELJÁRÁS

A méhnyakrák incidenciája jelentősen csökkenthető a szűrésen való részvételi arány növelésével. Bizonyított, hogy méhnyakrákkal diagnosztizált betegek 60%-a soha vagy 3 évnél ritkábban járt szűrővizsgálatra.²²

Több nemzetközi tanulmány az önmintavételi eljárás CIN2+ eltérés kimutatására irányuló érzékenységét és specificitását hasonlította össze a klinikus által levett mintáival. Kiderült, hogy citológia tekintetében az önmintavételi eljárás mind szenzitivitásban, mind specificitásban alulmúlta a klinikus által vett mintáét. Ellenben, a HR-HPV DNS kimutatásában ugyanolyan hatékonyságot (95,5% vs. 93,8%) mutatott, mint a klinikus által levett minta. Egy 26 409, szűrésre nem járó nő bevonásával végzett hollandiai vizsgálat arra is rámutatott, hogy az önmintavétel során nagy kockázatú HPV-fertőzéssel élő páciensek klinikus által elvégzett reflex citológiai

vizsgálaton való részvételi aránya jóval magasabb volt, mint a kontrollcsoporté (30,8% vs. 6,5%; $p < 0,001$ alatt).²³

Az önmintavételi eljárás előnye, hogy a páciens otthonában, előképzettség nélkül is könnyen tud mintát venni a hüvelyből. A módszer bizonyítottan ugyanolyan hatékony a HPV-DNS kimutatásában, mint a klinikus által levett minta. Ezzel az eljárással elérhetjük a szűrésre nem járó nőket, és a primer HPV alapú szűrés hatékonyságának csökkenése nélkül fokozhatjuk a szűrésen való részvételi arányt, csökkentve ezáltal a méhnyakrák incidenciáját.

KÖVETKEZTETÉS

Később elvégzett metaanalízisek igazolták, hogy a HPV-DNS alapú tesztek mint elsődleges szűrővizsgálati módszerek – magas negatív prediktív értéküknek köszönhetően – alkalmasak arra, hogy biztonságban engedjük el a HPV-DNS-negatív mintát adó nőket a következő szűrési időpontig. Azonban HPV-DNS-pozitív minta esetében

további vizsgálatokra van szükség a valódi CIN3 esetek kiderítésére. A triage részeként reflex citológia vizsgálatot végeztek, azonban a specifitás javítása mellett az érzékenység nem növekedett.

Ugyancsak nehézséget jelent a HPV-DNS alapú tesztelésnél, hogy a HPV-fertőzések többségükben reprodukcióval, azaz átmeneti fertőzést okoznak. Spontán gyógyulnak, így ezekben az esetekben a DNS alapú teszt fals pozitív eredményt mutat. Fontos hangsúlyozni, hogy 30 éves kor alatt a HPV-fertőzés főleg transziens, de abban a kevés esetben is, ahol transzformálódva válik, a CIN2+ spontán regressziója nagy arányú, a DNS alapú szűrés emelkedett fals pozitivitást mutat. A nemzetközi ajánlások is 30 éves kor felett javasolják a HPV alapú szűrést.

A HPV-DNS alapú szűrés gyengeségének tekinthető, hogy a fertőzés igazolása mellett nem tud különbséget tenni az átmeneti és a transzformáló fertőzés között. A triage részeként alkalmazható E6/E7 mRNS alapú és DNS-metiláció alapú szűrések erősségének tekinthető, hogy a reprodukcióval fertőzést meg tudják különböztetni a daganatképző potenciállal rendelkező transzformáló HPV-fertőzéstől. Ez a különbség meghatározó szereppel bír egy szűrővizsgálati módszer kiválasztásában. Jó szűrővizsgálati módszernek tekinthető az az eljárás, amely könnyen reprodukálható, objektív, és a magas negatív prediktív értéke mellett alacsony fals pozitív aránnyal rendelkezik. Az E6/E7 mRNS teszt és a metilációs marker tesztek mindezen képességekkel rendelkeznek, sőt a citológiai vizsgálatokhoz képest kevesebb sejtet tartalmazó minta is elégséges a kiértékeléshez.

Jelentős előrelépésnek számított a citológiai vizsgálatokhoz képest, hogy a HPV-DNS alapú szűrésnél a szűrési intervallumot 3 évről 5 évre lehetett emelni. Az mRNS alapú szűrésnél a szűrési intervallum 6 évre is emelhető biztonsággal.

További vizsgálatok arra keresték a választ, hogy a HPV alapú primer szűrés költsége felülmúlja-e az eddigi hagyományos szűrés költségét. Egy összefoglaló angol tanulmány rávilágított, a HPV-DNS-pozitív minták esetében a triage részeként elvégzett reflex citológiai vizsgálat és az ismételt elvégzett HPV-DNS vizsgálat száma jelentősen csökkenthető, ha primer szűrés-ként E6/E7 mRNS alapú szűrést végeznek. A 3 éves nyomon követéses vizsgálatban, ahol 2,25 millió nő vett részt, 90 605-tel kevesebb HPV tesztre, 253 477-tel kevesebb citológia tesztre volt szükség az E6/E7 mRNS alapú szűrés csoportban a HPV-DNS alapú csoporthoz képest. Ennek ismeretében elmondható, hogy az E6/E7 mRNS alapú primer szűrés költségkímélőbb a DNS alapú szűréshez képest.²⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A méhnyakrák megelőzhető betegség, ezért a WHO célul tűzte ki, hogy 50 év alatt eliminálja a Földről ezt a betegséget. Minden eszköz rendelkezésre áll ennek megvalósításához. A HPV elleni oltás – mint primer prevenció – széles körben való használata megelőzi a HPV-fertőzést. A korszerű, objektív, magas szenzitivitással és alacsony fals pozitív képességgel bíró szűrési módszer mint másodlagos prevenció időben képes felfedezni a valós rákelőtti állapotot (CIN3+), ezzel megakadályozva a méhnyakrák kialakulását. A HPV kimutatásán alapuló detektálási módszerek magasabb szenzitivitást érnek el a hagyományos citológiai vizsgálatokhoz képest, és a közel 100%-os negatív prediktív értéküknek köszönhetően kiválóan alkalmasak a valódi CIN3 jelenlétének kizárására. A HPV-DNS alapú vizsgálat nem képezi le a karcinogenezis folyamatát, ezért pozitívítása még nem igazolja a transzformáló fertőzést. A HPV DNS alapú szűrése további triage felállítását teszi szükségessé, ha a fertőzés jelen van. A valódi CIN3 esetek időben való felfedezéséhez olyan szűrési

módszer kifejlesztésére volt igény, amely a HPV-fertőzés jelenléte mellett annak transzformáló formáját is képes valós időben kimutatni. Az E6/E7 onkogének mRNS-re való átíródása vagy a gazdasajt DNS-ének metilációja a vírusfertőzés transzformáló formájára utal, ahol a sejt tumorsuppresszor fehérjéinek gátlása révén a sejt a daganatképződés útjára lép. Az E6/E7 mRNS detektálás alapú szűrés – mindemellett, hogy képes a HPV-fertőzés meglétét igazolni – alkalmas a valódi rákelőtti állapotok kimutatására. E szűrési módszer már bizonyította, hogy mind az enyhe sejteltérésű citológia (ASCUS, LSIL), mind a HPV-DNS-pozitív minták esetében nagyobb határfokkal mutatta ki a valódi rákelőtti állapotokat, mint a triage-ban használt más biomarker. Sőt magas negatív prediktív értékének köszönhetően a CIN2+ spontán regressziójának kimutatására is alkalmas.

A triage részeként használt E6/E7 mRNS és a metilációs marker vizsgálatok során használt mintavételi eljárás egyszerű, nem igényel speciális előképzettséget, a minta elemzése könnyen kivitelezhető, reprodukálható. A gazdasági számítások igazolták, hogy az E6/E7 mRNS szűrés triageként alkalmazva csökkenti a szövettani mintavételre referált betegek számát, valamint az ismételt citológiák és HPV-DNS-vizsgálatok arányát, amellyel jelentős kiadáscsökkenést lehetett elérni.

A méhnyakszűrés populáció szinten való kivitelezése a HPV alapú primer szűrési módszerrel egyszerűsíthető, az önmintavételi módszerrel, széles körben elterjeszhető, és a közel 100%-os negatív prediktív értékének köszönhetően kellő biztonságot nyújt az intervallum rákok megelőzése tekintetében. A szűrési intervallum növelésével (3 évről 5 évre) költségkímélőbb módszer, a biztonságosság kockázatát nélkül. A HPV-DNS-pozitív minták további vizsgálatra szorulnak a valódi CIN3 esetek időben történő felfede-

zésére, amelyre ma már több módszer is rendelkezésre áll, bár egységes eljárásrend még nem került elfogadásra.

Nyilatkozat. A szerző a cikk megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesült. A szerzőnek a cikk témájával kapcsolatos érdekeltsége nincs. A dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció előírásait.



Levelezési cím:

robert.koiss@gmail.com



Irodalom:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108
2. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1757–1764
3. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:672–682
4. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12:663–672
5. Zappacosta R, Caraceni D, Ciccocioppo L, et al. Implementing specificity of HPV-DNA primary screening in a successful organised cervical cancer prevention programme. *Gynecol Oncol* 2013;128:427–432
6. Koiss R, Boncz I, Hernádi Z, Szentirmay Z. Javaslat a hazai méhnyakszűrési eljárásrend korszerűsítésére. *Orv Hetil* 2017;158:2062–2067
7. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:368–383
8. 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
9. Benevolo M, Vocaturo A, Caraceni D, et al. Sensitivity, specificity, and clinical value of human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA assay as a triage test for cervical cytology and HPV DNA test. *J Clin Microbiol* 2011;49:2643–2650
10. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453–459
11. Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, et al. Triage of Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011;121:505–509
12. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015;136:189–197
13. Koiss R, Babarcsi E, Jenei C, et al. Repeat conisation or HPV test? What should be done if histology of the primary conisation requires a second conisation? *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:134–137
14. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, et al. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S56-S61.
15. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, et al. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical pre-cancer and cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2599–2605
16. Rossi PG, Carozzi P, Ronco G, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA accuracy and Prognostic Value in Triage of HPV DNA-Positive Women. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:292–300
17. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer* 2013;132:101–108
18. Overmeer RM, Henken FE, Bierkens M, et al. Repression of MAL tumour suppressor activity by promoter methylation during cervical carcinogenesis. *J Pathol* 2009;219:327–336
19. Kocsis A, Takács T, Jeney C, et al. Performance of a new HPV and biomarker assay in the management of hrHPV positive women: Subanalysis of the ongoing multicenter TRACE clinical trial (n>6,000) to evaluate POU4F3 methylation as a potential biomarker of cervical precancer and cancer. *Int J Cancer* 2017;140:1119–1133
20. Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, et al. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2019;121:954–965
21. Verhoef VM, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ, et al. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROHTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:315–322
22. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2007;45:93–106
23. Gök M, van Kemenade FJ, Heideman DA, et al. Experience with high-risk human papillomavirus testing on vaginal brush-based self-samples of non-attendees of the cervical screening program. *Int J Cancer* 2012;130:1128–1135
24. Weston G, Dombrowski C, Harvey MJ, et al. Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ Open* 2020;10:e031303