

PTE Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője:
Prof. Dr. Bódis József MTA doktora
egyetemi tanár, dékán

Humán papillomavirus a XXI. század kihívása

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Kornya László

Doktori Iskola programvezető:
Prof. Dr. Bódis József MTA doktora
egyetemi tanár, dékán

Témavezetők:
Prof. Dr. Bódis József MTA doktora
egyetemi tanár, dékán

Dr. Kriszbacher Ildikó
egyetemi docens, dékánhelyettes

Pécs
2010

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	4
1.1. A méhnyakrák	4
1.2. A human papillomavírus	5
1.3. A méhnyakrák előfordulási gyakorisága	7
1.4. A méhnyakszűrés Magyarországon	11
1.5. A népegészségügyi lakosságyszűrés bevezetése Magyarországon	13
2. Célkitűzések	16
3. Humán papillomavírus (HPV) infekció prevalenciája Magyarországon	17
4. Humán papillomavírus-fertőzés kimutatás nukleinsav hibridizációs módszerrel	32
5. Humán papillomavírus (HPV) a XXI. század kihívása	45
6. Összefoglalás	55
7. Új eredmények gyakorlati hasznosítása	58
Köszönetnyilvánítás	
Publikációs jegyzék	

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ÁNTSZ	Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
ESKI	Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet
EU	Európai Unió
DNS	Dezoxi-ribonukleinsav
EA	Eozin-azur
ESZCSM	Egészségügyi-Szociális Családügyi Minisztérium
FADH	Flavin-adenin-dinukleotid-hidrogén
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HPV	Humán papillomavírus
IARC	Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LSIL	Enyhe Szkvamózus Intraepiteliális Léziók
NADH	Nikotinsavamid-adenin-dinukleotid-hidrogén
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OTH	Országos Tisztifőorvosi Hivatal
RNS	Ribonukleinsav
TAJ	Társadalombiztosítási Azonosító Jel
UICC	Nemzetközi Rákellenes Unió
WHO	Egészségügyi Világszervezet

1.1. A méhnyakrák

A humán papillomavírus (HPV) fertőzés világszerte a leggyakoribb vírusos eredetű, szexuális úton terjedő betegség, amely évente az összes daganatos, nagyrészt méhnyakrák megbetegedés több mint 6%-ának kialakulásáért felelős. Napjainkban ismét előtérbe került a cervixrák kérdése, hazánk az Európai Unió legtöbb tagállamával ellentétben a daganatos halálozásokban folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, még a szűrhető megbetegedések vonatkozásában is. A XXI. században már nem szabadna meghalni méhnyakrákban egyetlen nőnek sem.

A méhnyakrák a porción kialakuló rosszindulatú daganatok gyűjtőfogalma, amely Magyarországon még napjainkban is évente körülbelül 500 nő életét követeli. Legjellemzőbb kiindulási pontja a nyakcsatorna hengerhámjának és a porció laphámjának találkozási helye, az úgynevezett átmeneti zóna (szkvamo–kolumnáris junkció).

Általában laphámmetaplázia kialakulása útján át vezető, több éven át tartó folyamat. Ez ad lehetőséget a szűrésre, mivel így még a rákmegelőző állapotok felismerésével, a daganat kialakulása előtt lehetőség nyílik a beavatkozásra. Leggyakrabban laphámrákkal találkozunk, de nem szabad elfelejtkezni a sokkal ritkább endocervikális mirigyrákról sem. A női nemi szervek daganatainak stádium beosztását a FIGO sokszor módosította. (1)

Mai ismereteink szerint a rosszindulatú daganat kialakulása a genomban létrejövő több pontra is kiterjedő mutáció, amely érinti a sejtciklus szabályozásának folyamatát, valamint az apoptózist és ennek gátlását okozza. A cervixráknak egyik alapvető oka egy vírus, amely a DNS-be jutva megváltoztatja a sejtosztódás folyamatát.

1.2. A humán papillomavírus

A human papillomavírusnak (1. kép) több mint 100 azonosított törzse ismert napjainkban. Ezeknek a vírusoknak két fő alkotórésze van. Az egyik a vírus burka (kapszid), amely 72 kapszomérből áll. A kapszomérek két fehérjéből épülnek fel (L1 és L2).



1. kép

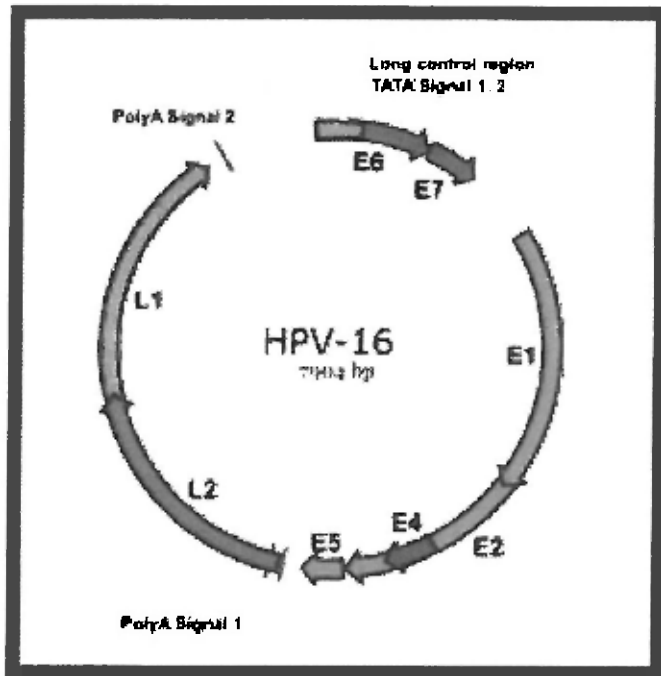
Human Papilloma Vírus

J Virol. 1994;68:4503–4505.

A másik alkotóelem a vírus genomja, amely duplaszálú gyűrű alakú és mintegy nyolcezer nukleotidpár alkotja. A papilloma vírusnak nincsenek szerotípusai, az immunszelekció hosszú évek alatt alakul ki és a citotoxikus immunitás következménye.

A DNS szabályozó szakasza, a nem kódoló régió (LCR) felelős a különböző mértékű daganatkeltő képességéért. A korai fehérjéket kódoló gének közül az E5, E6 és az E7 a HPV onkogénjei. Az általuk kódolt onkoproteinek megkötik a gazdasejt p53-as tumorszupresszor génjeit, ezzel okozva a kontrollálatlan sejtproliferációt. Ez a vírus kizárólag hámszövetet támad meg, itt is elsősorban a gyorsan osztódó sejtekben telepszik meg.

A vírusgenom törése és az E2 gén károsodása eredményezi azt, hogy a vírus beleolvad a sejt DNS-be (kovalens integráció) és ott kialakulnak a rosszindulatú elfajulás feltételei. A 8-as kromoszóma és a c-myc onkogén is szerepet játszik a kontrollálatlan sejtnövekedés, a méhnyakrák kialakulásának folyamatában.(2)
(1. ábra).



1. ábra
HPV reprodukciós folyamata

A fentebb említett száz törzs 30%-ának van szerepe a genitális fertőzésekben. A genitális HPV-t szinte kizárólag szexuális úton lehet elkapni. Ezeknek a vírusoknak a törzseit kiskockázatú és nagyockázatú csoportokra osztják, és a csoportokat aszerint különítik el, hogy a fertőzést követően idővel milyen valószínűséggel fejlődik ki cervikális betegség. A kis kockázati tényezőt jelentő típusok (6, 11, 42, 43 és 44) jóindulatú kondilómát okoznak.

A nagy kockázati tényezőt jelentő típusok (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 és 68) a méhnyakrákos szövetek 99,7%-ban megtalálhatók.(3)

Magyarországon a statisztikai adatok szerint ma már több mint 5000 új HPV fertőzött esetet fedeznek fel évente. (1. táblázat, 1. diagram)

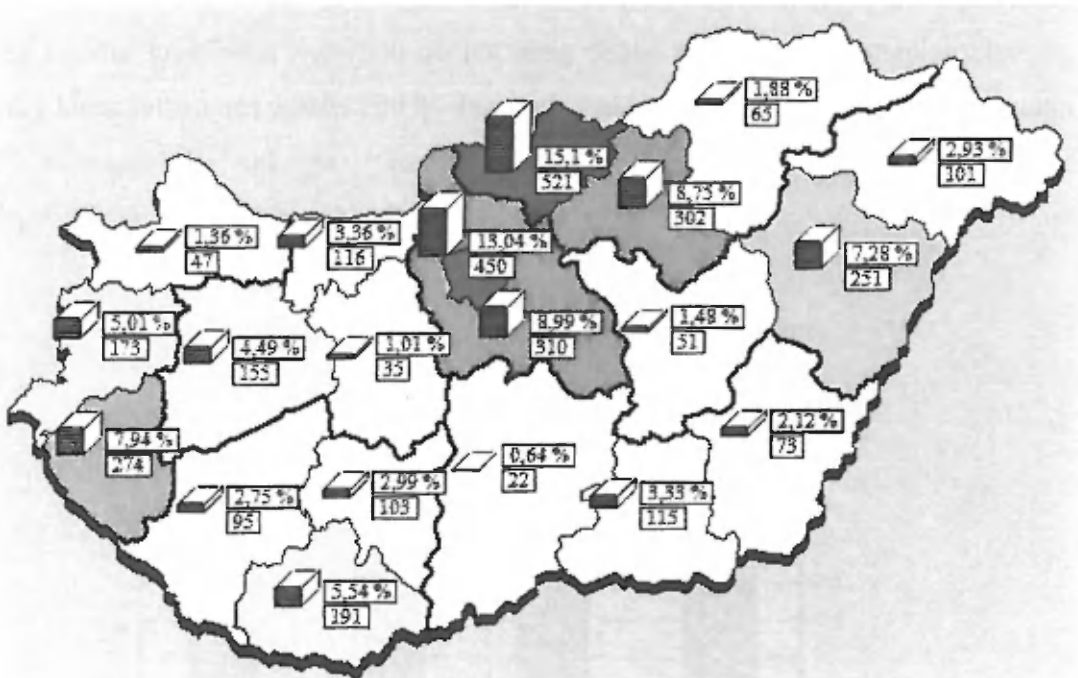
Magyarországon új HPV esetszám 2004-2008 között

év	nő	férfi	összesen
2004	2776	674	3450
2005	3107	743	3850
2006	3926	897	4823
2007	4127	1 079	5206
2008	4394	1 246	5640
Összesen:	18330	4 639	22969

1. táblázat

HPV fertőzött új eset 2004-ben hazánk megyéiben

N=3450 fő



1. diagram

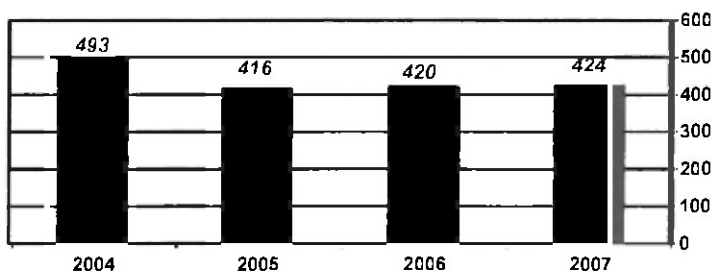
1.3. A méhnyakrák előfordulási gyakorisága

A cervix daganatok incidenciája az utóbbi évtizedekben Földünkön csökkent, de a kontinensek között jelentős eltérések mutatkoznak. Világviszonylatban a nők daganatos megbetegedései között a második helyen áll. Évente körülbelül 450.000 új esetet fedeznek fel, amelyből 25000-et az Európai Unióban diagnosztizálnak.

Ez a daganat Afrikában mind morbiditásban, mind mortalitásban az első helyen áll. Ebben a „rangsorban” Közép- és Dél-Amerika országai következnek előfordulási gyakoriságban. A Globocan 2002-es adatai szerint Kelet-Európára az összes méhnyakrák 6–8%-a esett. Ezekben az országokban a fiatalabb nők (30–45 év) betegsége ez a daganat, amely elsősorban a tartós HPV-fertőzéssel, és az ennek háttérében álló promiszkuitással magyarázható. Az életkorhoz kötött előfordulási arány alapján a 15-65 évesek között, Kelet-Európában az előbb említett felmérés alapján Magyarország a 6. helyen áll.(4)

Hazánkban a 2004-es adatok alapján közel 1200 új cervixkarcinomát fedeztek fel, és még mindig körülbelül 400–500 nő hal meg ebben a betegségben napjainkban is, pedig korai felismerés esetén 100 %-ban gyógyítható.(5) Az alábbi diagram mutatja a méhnyakrák okozta mortalitásokat 2004 és 2007 között Magyarországon.(2.diagram)

**Méhnyakrák okozta halálozás Magyarországon
2004–2007 között**



2. diagram

A legtöbb halálozás a 65 év felettiéknél következik be. A másik nagy létszámú korcsoport a 45–54 év közöttieké. Ha figyelembe vesszük a betegség lassú kifejlődését a 65 év alatti szűrés elegendő lenne, amennyiben a rákszűrés jelentősen javulna (2. sz. táblázat)

**Méhnyakrák okozta halálozás
2004 és 2007 között**

Korcsoport	2004	2005	2006	2007
20 – 24 év között	0 fő	1 fő	2 fő	0 fő
25 – 34 év között	13 fő	14 fő	8 fő	15 fő
35 – 44 év között	46 fő	59 fő	51 fő	58 fő
45 – 54 év között	152 fő	106 fő	109 fő	101 fő
55 – 64 év között	95 fő	92 fő	82 fő	82 fő
65 év és fölött	187 fő	144 fő	168 fő	168 fő

2.táblázat

Miután a mai ismereteink szerint hosszú, többlépcsős folyamat vezet a méhnyakrák kialakulásához, van idő a sikeres közbeavatkozásra. A 25 év felettiék behívása elegendő lenne ahhoz, hogy az előbb említett korcsoportban felismerhető legyen a rákelőző állapot, és így elkerüljük a betegség teljes kifejlődését.

A citológia története

Az elméleti és gyakorlati orvostudományt összekapcsoló kórbonctan és kórszövettan szerepe a XX. század második felére már kialakult. Ebben az időben a klasszikus patológia egyik alapvető feladata a betegségek élőben, vagy kadáverben történő precíz meghatározása volt.

Az elmúlt évtizedekben alapvetően megváltozott a patológus szerepe. Előtérbe került a közvetlen betegellátásban való részvétel, az élő ember betegségének diagnosztizálása, illetve a kezelések hatékonyságának követése. Ebből kifolyólag a kórboncolások szerepe jelentősen csökkent. A szekciók megőrizték szerepüket a minőségellenőrzésben, de előtérbe kerültek a kórszövetteni és citológiai vizsgálatok. Napjainkban ezen vizsgálatokat használva a patológus és citológus orvosok – elsősorban a daganatok diagnosztikája során – nagymértékben hozzájárulnak a betegség kórlefolyásának előrejelzésében. A morfológusok felelőssége nagy, számukra alapvetően fontosak a jelenlegi és régi klinikai információk egyaránt, köztük az előző anyagvétel ideje, eredménye, az adott státusz, gyógykezelések stb.

Az exfoliatív citológia, mint módszer kidolgozása George Papanicolaou görög származású, az Egyesült Államokban élő orvos nevéhez fűződik. Az általa kidolgozott festési eljárás is a nevét viseli. A módszert az 1940-es években fejlesztette ki, először csak mint hormonális vizsgálatok, a neve fémjelzi a pár éve még kizárólagosan használt nomenklatúrát is.

Papanicolaou és Traut 1943-ban véglegesítette ezt a vizsgálati szisztémát, majd ehhez csatolta 1954-ben azt az osztályozást, amit még napjainkban is kisebb-nagyobb változtatással a Föld számos pontján alkalmaznak.(6)

A citológiát az 1950-es években számos európai ország elfogadta, és az 1960-as években már több szervezett szűrőprogram működött különböző országokban.

2.1. A méhnyakszűrés Magyarországon

A citológiai módszerrel történő nőgyógyászati rákszűrésről megjelent első közlések Váczi (1949), valamint Görcs és Oppe (1950) nevéhez fűződnek. Magának az onkológiai méhnyakszűrésnek mint módszernek a bevezetése és elterjedése Lehoczky Győző erőfeszítéseinek köszönhető, mely az 1950-es években kezdődött el, amivel úttörőknek számítottunk a világon. A korai kórmegállapítás és a rák megelőzés kezdetben csak egyetemi klinikák törekvése volt, de az Országos Onkológiai Intézet és az onkológiai hálózat működési szabályzata már 1954-ben elrendelte a 30 év feletti nőlakosság tömeges szűrését (Egészségügyi Minisztérium 8834/31/1954.). A szűrésekben először használt módszer a kolposzkópia volt, amely a méhnyak hüvelyi részének, a porció felszínének hámját in vivo vizsgálja 20x-os nagyításban.

A következő állomás a kolpocitológia volt, amelynél már sejtvizsgálatra is sor került. Ennél a porció és a nyakcsatorna területéről már kenetvétel történt.

1960-ban megszervezték az első 10 onkocitológiai szűrő állomást. Az ezekben levett kenetek értékelése a hálózat terjedése, és a kenetszámok növekedése miatt már akkora terhet rótt az orvosokra, hogy nem voltak képesek ellátni ezt a feladatot is. Emiatt 1972-ben elindult az első citológiai előszűrő asszisztensi évfolyam. Az asszisztensek feladata lett a negatív és pozitív anyagok szétválasztása, hogy a patológusoknak már csak a gyanús esetekkel kelljen foglalkozniuk. 1973-ban Döbrössy jelentette meg jegyzetét a képzésben résztvevő screenelők számára.

1976-ban a Pécsi Tudományegyetem Női Klinikáján dolgozó Cseh és Görcs írt jegyzetet az onkocitológiáról orvostanhallgatók számára. 1978-ban megjelent Döbrössy–Bodó–Lust szerzők A korai méhnyakrák komplex diagnosztikája című könyve. A képzés mellett a szűrőhálózat kialakítása e meghatározó személyiségek munkásságának köszönhetően megindult. Ennek lehetőségét a szakképzett asszisztensek miatti teljesítőképesség növekedés teremtette meg. 1976-ban már 62 laboratóriumban végeztek citodiagnosztikai munkát az országban.(7,8)

Eddig a méhnyakszűrés az onkológiai hálózat keretein belül folyt. A változást 1976-ban az Országos Onkológiai Intézet és az Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet közösen kiadott módszertani levele jelentette (Egészségügyi Minisztérium eng. száma: 35698/76), mely a nőgyógyászati rákszűrést e kettő intézményhez tartozó hálózatok közös feladatának nyilvánította. A módszertani ajánlás szerint „minden húsz évnél idősebb nőn végzett első nőgyógyászati vizsgálatot egyúttal szűrővizsgálatnak kell tekinteni,” és meghatározta a szűrés teljes módszertanát is: kolposzkópia, mintavétel, citológia, Schiller-próba stb.

1981-ben az előbb említett személyiségek munkájának köszönhetően elindult a cervix program. Célja a cervixrák felszámolása volt oly módon, hogy 1986-ig fokozatos fejlesztéssel megteremtse a Magyarországon élő veszélyeztetett korú (25–65 év közötti) nőlakosság kétévenkénti szűrési lehetőségét. A kezdeményezés azonban nem behívásos alapon működött, hanem mindenkinek saját igényeszerinti megjelenési lehetőséget nyújtott. Így a nők csak alkalmyszerűen jelentek meg az orvosnál és nem volt dokumentálva, ki hány évente jelent meg és milyen eredménnyel, sajnos, így az átszűrtség csak 20–30% volt.

A lakosság egy része túl gyakran jelent meg vizsgálaton, egy része pedig egyáltalán nem ment el. A rendszertelenség nem várt eredményekhez vezetett, azaz a méhnyakrákos mortalitás nem csökkent hazánkban.

Míg 1970-ben a 10.000 lakosra vonatkoztatott halálozás 0,93, addig 1995-ben 0,99 volt. Feltűnően emelkedett a halálozás a fiatal (15–39 év) és az igen idős nők (80 év felettiek) között annak ellenére, hogy a cervix program keretein belül évente 1,3 millió citológiai vizsgálatot kiegészített szűrővizsgálatot regisztráltak. Bár az elhanyagolt esetek száma csökkent, és nőtt a korai stádiumban felismert, így nagyobb eséllyel gyógyítható esetek száma, a halálozási arány várt csökkenése mégsem következett be.

2.2. A népegészségügyi lakosságsszűrés bevezetése Magyarországon

A világ fejlett, szervezett szűréssel rendelkező országaiban elérték, hogy szinte teljesen eltűnt a méhnyakrák okozta elhalálozás. Hazánkban is felmerült az igény, hogy a cervix program sikertelenségének tanulságait levonva olyan szűrési rendszert vezessünk be, amellyel csatlakozhatnánk ezekhez az országokhoz.

Az első és legfontosabb kérdés annak eldöntése volt, hogy milyen stratégia alapján szervezzük meg az új szűrési rendszert, kérdés volt milyen korosztályt, milyen gyakran szűrjünk.

A nemzetközi és a hazai szakértők egyetértettek abban, hogy minden országnak a lehetőségei és pénzügyi helyzete alapján egyedi irányelveket kell alkalmaznia. Az erőforrások leghatékonyabb felhasználása az, ha azokat a korcsoportokat vonjuk be a szűrésbe, ahol az invazív méhnyakrák kialakulásának a lehetősége a legnagyobb. A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) Magyarországon vizsgált adatai alapján a 30 év alatti halálozás kivételes, ez a betegség 45 és 70 év között tetőzik. Tehát ezeket a korcsoportokat célszerű elsősorban szűrni, figyelembe véve a rák kialakulásának dinamikáját is. Célunk, hogy az invazív folyamat kialakulása előtt már felismerhessük a betegséget.

A szűrési ciklus gyakoriságát a WHO/IARC és UICC munkacsoport nyolc európai és kanadai, egymástól független szervezet és eltérő szűrési koncepciót alkalmazó szervezett program eredményeit elemezve, arra a kérdésre keresett választ, hogy mennyi ideig érvényes egy negatív lelet. Azt tapasztalták, hogy nem sok különbség található az egy, kettő, vagy háromévente vizsgált populációkban az invazív méhnyakrák előfordulásának gyakorisága között.(5)

Ennek alapján bizonyítottnak tekintették, hogy sokkal kisebb az évenkénti szűrés többlethasználata, mint a ráfordított anyagi terhek növekedése. A külföldi tanulmányok alapján a nemzetközi szakmai fórumok az egyszeri negatív leletet követően a háromévenkénti szűrési ciklust ajánlják.

Ezt az ajánlást követi az Európai Unió is (Ausztria, Litvánia, Németország kivételével). Magyarországon ennek alapján hirdették meg az Egészség Évtizede Nemzeti Program keretein belül bevezetésre kerülő lakossági szervezett méhnyakszűrést is. Másik probléma, amit mérlegelni kellett, hogy országunkban a WHO ajánlásai a citológiát alkalmazó népegészségügyi szűrés és a klinikai ajánlások alapján eddig alkalmazott módszerek nincsenek összhangban. 1999. április 9-én a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium, a Magyar Nőorvos Társaság Cervixpatológiai Szekciója más társszakmákkal együtt nyilatkozott egy újfajta konszenzusról. Jelentősége, újszerűsége abból áll, hogy a szűrőprogramra jellemző háromévenkénti szűrés nem zárja ki az évenkénti nőgyógyászati vizsgálatot és panasz esetén a klinikus eldöntheti, hogy célszerűnek tart-e kenetvételt.

A nyilatkozatot követően az 1997. évi CLIV. törvény értelmében célzott szűrővizsgálatot magában foglaló programot dolgoztak ki, amelynek célja elsősorban azoknak a megszólítása volt, akik nem vettek részt eddig vizsgálaton. Tulajdonképpen az átszűrtség javításával a cél a halálozás jelentős, 50% -os csökkentése volt. A célzott szűrővizsgálat meghatározott korcsoportra kiterjedő, indokolt gyakorisággal végrehajtott egészségügyi ellátórendszer kezdeményezte népegészségügyi tevékenység. Ez a 40/2003. (VII.16.) ESZCSM rendelete alapján, az egész országra kiterjedően egy időben kezdődött el. Megszervezése és koordinálása az Országos Tisztifőorvosi Hivatal feladata volt. A hivatal fogta és fogja össze ma is a különböző szakmák képviselőit (nőgyógyászok, patológusok, citológusok, onkológusok, alapellátásban résztvevők munkáját). A végrehajtáshoz szükséges adminisztratív háttér az ÁNTSZ szervezete szolgáltatja.

A HPV tipizálása nem része a szűrésnek. Az Egészségügyi Törvénynek megfelelően a citológiai vizsgálat eredménye a klinikust illeti meg, jelen esetben a nőgyógyászt. A további kezelés eldöntése is az ő feladata és felelőssége. A citopatológusnak, mint a mintát értékelő orvosnak alapvetően konzulens szerepe van. A rákszűrés fontos szereplője Ő is, a diagnosztikája meghatározó jelentőségű a kezelőorvos tevékenysége mellett, a szűrőprogram csak így válhat hatékonná.

Irodalom

1. **Kornya L**, Krasznai P, Bősze P. A női nemi szervek daganatainak a Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség, FIGO szerinti stádiumbeosztása. Nőgyógyászati Onkológia. 1998. 57-74.
2. Papp Z. Cervixcarcinoma és a humán papillomavírus (HPV). Védőnő. 2007. 17, 2, 23 – 25.
3. Nagy L. (2006). Költség – hatékonysági megfontolások a méhnyakrák megelőzésében: citológiai szűrés és vakcinációval történő prevenció. IME, 5, 4, 26 – 33.
4. Koiss R. HPV és a méhnyakrák kapcsolata. Hippocrates. 2007. 9, 1, 47 – 50.
5. Döbrössy L. A méhnyakrákszűrés öt évtizede Magyarországon. Nőgyógyászati Onkológia. 2007. 12, 1, 5 – 9.
6. Papanicolaou, G.N., Traut, H.F. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. Commonwealth Fund. New York.1943.
7. Döbrössy L. Szűrővizsgálatok a méhnyakrák okozta halálozás csökkentése céljából. Szervezett szűrés az onkológiában. Minőségbiztosítási kézikönyv és módszertani útmutató Egészségügyi Minisztérium. Budapest.2005. 49 – 71.
8. Országos Tisztiorvosi Hivatal Méhnyakszűrési Hivatal. Lakossági méhnyakszűrés az „Egészség Évtizede” program keretében: törekvések a nőgyógyászati rákszűrés korszerűsítésére Magyarországon. Orvosi Hetilap. 2004.145, 1, 35 – 40.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Értekezésem központi témája a human papillomavírus (HPV) prevalenciájának tanulmányozása és a fertőzés diagnosztikájának módszertana a HPV típusának meghatározása reprodukzív korú, cytológiailag negatív, egészséges nők körében.

Ugyancsak vizsgáltuk a human papillomavírus prevalenciájával kapcsolatban a méhnyakrák rizikófaktorait.

A részletes módszertant és az eredményeket az egyes fejezeteknél ismertetjük, melyek a témában megjelent publikációkra épülnek. Az eredmények alapján a módszer elhelyezése a nőgyógyászati rákszűrés folyamatában.

3. Humán papillomavírus (HPV) infekció prevalenciája Magyarországon

Összefoglalás

Cél: A Human papillomavírus (HPV) prevalencia kimutatása és típusának meghatározása történt reprodukzív korú, cytológiailag negatív, egészséges nők körében.

Módszer: Szerzők 1121 önként jelentkező, cytológiai negatív nőknél HPV nukleinsav kimutatást végeztek az endocervixből vett váladékból Digéne Hybrid Capture HPV DNS esszével. A hybridizációs antibody capture teszt segítségével 14 HPV típust (low risk, intermediate és high risk) mutattak ki.

Eredmények: A HPV prevalenciát az egész anyagra vonatkoztatva 17,54%-nak találták. Érdekes területi elosztást észleltek, amíg a szegedi központban szűrésre került nők 27,65%-a bizonyult HPV pozitívnek, addig három budapesti központ egyikében sem haladta meg a HPV prevalencia a 15%-ot. A vidéki magas HPV prevalencia mind a low risk, mind az intermediate és high risk HPV hordozók esetében megfigyelhető. A HPV fertőzés szempontjából veszélyeztető tényezők a szexuális partnerek nagy száma, az életkor, iskolai végzettség és a nemi élet kezdési ideje.

Következtetés: Mivel a HPV-vel fertőzött nők esetén nagyobb a CIN kialakulásának a veszélye, ajánlatos a HPV meghatározás és tipizálás elvégzése az ún. „veszélyeztetett” csoportokban. A molekuláris virológiai eredményei prognosztikai és terápiás konzekvenciákkal is biztatnak.

1 Jelen fejezet a következő publikáció alapján készült:

Kornya L, Cseh I, Deák J, Bak M, Fulop V. *The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:231-6. Cseh I, Deák J, Pulay T, Szöllösi J, Kornya L, Nyári T, Thürmer A, Bak M, Jakab I, Jármái J. *Human papillomavirus infekció prevalenciája Magyarországon. Magyar Nőorvosok Lapja.* 1998. 61. 2-9.

Bevezetés

A human papillomavírus (HPV) mind az epidemiológiai, mind a virológiai adatok szerint oki szerepet játszhat a méhnyakrák kialakulásában. Meisels vetette fel először, hogy a CIN papillomavírus fertőzés következménye lehet (16). Ugyanebben az évben zur Hausen leírta, hogy a HPV epithelialis vagy fibroepithelialis proliferációt indukál (23).

A Papovaviridae családba tartozó humán papillomavírusok (HPV) kis epitheliotrop DNS vírusok. A bőrön verrucosusos elváltozásokat, az anogenitális régióban condylomákat, a tápcsatorna és a légutak felső részének nyálkahártyáján papillomákat hoznak létre. A HPV vírus több, mint 70 változata közül több mint 20 mutatható ki az emberi genitálékban. A vírus típusait három csoportba sorolják:

1. magas rizikójú: a 16,18,45,56, stb.
2. közepes rizikójú: a 31,33,35,51,58 és
3. alacsony malignitású: a 6,11,42,43,44 HPV vírus.

A HPV fertőzés közvetlen kontaktus útján történik. A nyálkahártyára lokalizálódó típusok esetén az átvitel szexuális úton, vagy intrapartum fertőzéssel történhet. A fertőzés latencia ideje a kontaktust követően 3 héttől 8 hónapig terjed. A klinikai manifesztáció alapján az infekció három típusa különíthető el (1. táblázat). A latens formában nincs panasz, nincs morfológiai eltérés és csak HPV-DNS hibridizációs technika segítségével lehet a diagnózist felállítani. A szubklinikai formában mind cytológiai, mind histológiai atypia kimutatható. A klinikai forma legtöbbször mint condyloma acuminatum vagy mikropapillomatosis manifesztálódik.

A szubklinikai és latens genitális HPV fertőzés igen gyakori. A prevalencia függ a HPV kimutatására használt módszer szenzitivitásától, a szűrt populáció életkorától és szexuális aktivitásától, és az egymást követő vizsgálatok számától is.

A genitális traktus HPV infekciója a legáltalánosabb a szexuális úton terjedő betegségek (STD) között az USA-ban. Nőkben és férfiakban különböző diagnosztikus technikákat alkalmazva egyaránt diagnosztizálják az asymptotikus HPV infekciót, és valószínűleg sokkal általánosabb és jobban elterjedt, mint a klinikailag manifesztálódott infekció (1).

A klinikai, szubklinikai és latens humán papillomavírus infekciókat meg kell különböztetni a HPV-vel társult neoplasiáktól (22). A HPV mellett ugyanis járulékos ko-faktorok szükségesek, melyek elősegítik a HPV-vel fertőzött szövetek transzformációját malignus irányba. A HPV szempontjából veszélyeztető tényezők a

szexuális partnerek nagy száma, a korai első coitus (korai cohabitarche), a fiatal kor és a hormonális behatások (22). A HPV pozitívitas gyakorisága egyenes arányban áll a szexuális partnerek számával és fordított összefüggést mutattak ki a kedvező jövedelmi viszonyokkal. A fogamzásgátló módszerek (oralis kontrceptívumok ill. barrier módszerek) lényegesen nem befolyásolják a HPV fertőzés gyakoriságát (18).

A magas kockázatú HPV infekció szerepe a méhnyak praeblastomatosissai és azok malignus transzformációja vonatkozásában egyre inkább bizonyítottnak tekinthető (12,18). Kevesebb adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy mi a HPV prevalenciája a reprodukzív korban lévő nők között, hogyan alakul az alacsony és magas kockázatú HPV fertőzés aránya cytológialag negatív, egészséges nők körében (I. táblázat).

1. táblázat A genitális humán papillomavírus (HPV) klinikai megjelenési formái

Klinikai forma	Low risk HPV	Intermediate and high risk HPV
Klinikai	Condyloma	Carcinoma
Szubklinikai	Flat condyloma (lapos)	Intraepithelialis carcinoma
Latens	Minimális változás	Minimális változás

A HPV prevalenciája a lakosságban nagymértékben függ a meghatározás módjától, az életkortól, a demográfiai jellemzőktől és a tanulmányozott populáció szexuális viselkedésétől. A cervikális HPV infekció gyakorisága fiatal nőknél, akik legalább 10 éve élnek szexuális életet 15-30% között van (14).

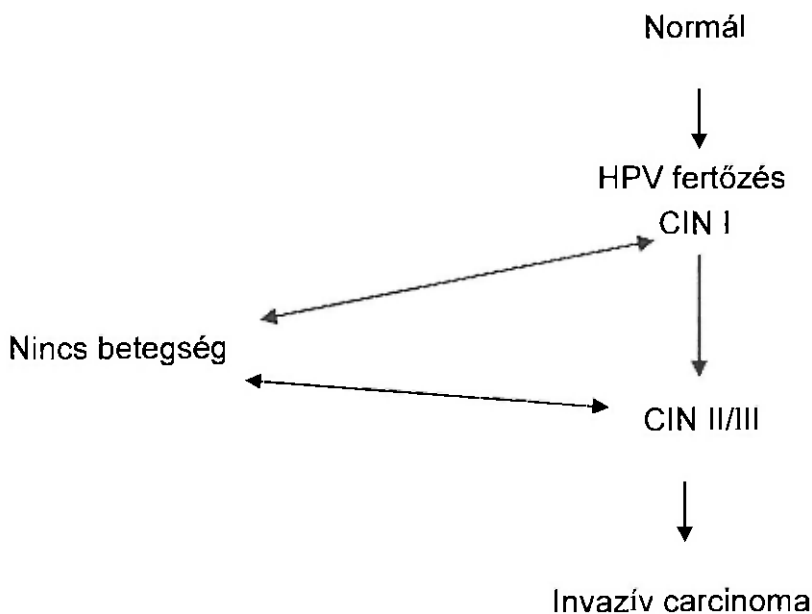
A vírus kimutatására több módszer ismert: kolposzkópia, onkocytológiai vizsgálat, a sejt ploeditásának meghatározása mikrospektrofotométerrel, a sejtosztódás vizsgálata, elektronmikroszkopizálás, HPV antigén kimutatás immunperoxidáz módszerrel, HPV-DNS típusmeghatározás. Minthogy azonban világszerte egyre gyűlnek az adatok a vírus típus-specifikus biológiai hatásának igazolására, a HPV típusának meghatározására kizárólag molekuláris virológiai DNS-RNS in situ filter és Southern blot hibridizációs módszer alkalmas. Ezen érzékeny és specifikus technikák segítségével a vizsgált sejtekből származó DNS-ben meghatározhatók a virális szekvenciák (6).

Tulajdonképpen kétféle jelenséggel állunk szemben a női genitális traktus alsó szakasza esetében: az egyik, ahol morfológiai elváltozás látható, és jelen van a HPV is; a másik esetben morfológiai elváltozás ugyan nem észlelhető, de kimutatható a HPV.

A cervikális HPV infekció spontán lefolyása a carcinogenesisben játszott kauzális szerepe ma még kevésbé ismert (15).

Az egyes fázisok (enyhe dysplasia – CIN I, közepes dysplasia – CIN II, súlyos dysplasia – CIN III, CIS, cervix carcinoma) időbeli megjelenésében nagy egyéni különbségek észlelhetők. Általában – beavatkozás nélkül – a HPV fertőzéstől a carcinoma kialakulásáig 8-10 év telik el. Követéses megfigyelések szerint az enyhe dysplasiák spontán visszafejlődhetnek (2. táblázat), melyekben a gyenge onkogenitású HPV 6 és 11 perzisztál, míg az erősen onkogén 16-os és 18-as típust hordozó kórképek irreverzibilis elváltozást mutatnak (6). A progresszió és regresszió kérdése tisztázatlan, jóllehet a molekuláris virológiai adatok szerint a papillomavírusok a daganatindukcióban és a sejtek transzformált fenotípusának fenntartásában fontosak lehetnek.

2. táblázat A genitális HPV fertőzés és a carcinoma kifejlődése



Humán papillomavírus génszakaszokat számos malignus és benignus daganatban kimutattak. A benignus nyálkahártyatumorok kialakulásában nem onkogen 6-os és 11-es típusok oki tényezőként szerepelhetnek. A malignus tumorokban leggyakrabban a 16-os és 18-as típusok mutathatók ki, azonban ezeknek a carcinomák etiológiájában betöltött

szerepe erősen vitatott. Mind az alacsony, mind a magas rizikójú HPV típusok klinikailag tünet-és panaszmentes nőkben is jelentkezhetnek. Gyakoriságukat számos tényező befolyásolja. Mivel ilyen téren magyarországi adatokkal nem rendelkezünk, vizsgálni kívántuk a HPV-prevalenciát a panasz- és tünetmentes, reproduktív életkorban lévő női lakosság körében, továbbá az egyes HPV típusok életkor és demográfiai viszonyok szerinti megoszlását, valamint a HPV fertőzést befolyásoló egyéb tényezőket (dohányzás, szexuális partnerek száma, terhesség, iskolai végzettség, stb.).

Anyag és módszer

A Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztálya, és a Péterfy Sándor utcai Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán HPV-DNS szűrést végeztünk reproduktív korban lévő nők körében.

A vizsgálatokban résztvevő önként jelentkezők részletes felvilágosítás és beleegyező nyilatkozat kitöltését követően adataikat adatlapon rögzítettük. Kérdéseket tettünk fel a HPV hordozást befolyásoló tényezőkre: életkor, iskolai végzettség, a nemi élet kezdési ideje, az eddigi szexuális partnerek száma, a fogamzásgátlás módja, az előzetes vetélések ill. szülések száma és ideje, nőgyógyászati panaszok, egyéb betegségek, stb.

A részletes anamnézis, a kérdőív kitöltése, valamint a HPV-DNS meghatározásra történő anyagfelvétel mellett cytológiai, kolposzkópos és nőgyógyászati vizsgálatokat végeztünk, melyek eredményét szintén rögzítettük az adatlapon.

A HPV-DNS meghatározáshoz szükséges mintavételre a méhszáj előzetes, pálcával való letisztítása után került sor a cervikális csatornába vezetett, tápoldathoz illő gyári vattatamponnal. A tápoldatot tartalmazó csőbe belemosott pálcás tampont +4°C-on tárolva juttattuk el a SZOTE Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratóriumába, ahol a HPV kimutatását és annak meghatározását elvégezték.

A módszer elve

A Digéne Hybrid Capture HPV DNS esszé olyan folyadék hybridizációs antibody capture teszt, mely kemilumineszcens detektálási módszert alkalmazva a HPV típus jelentlétét képes kimutatni klinikai mintából. A módszer lehetőséget nyújt az alacsony (6, 11, 42, 43, 44) és magas, valamint átmeneti rizikócsoporthoz tartozó típusok (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58) megkülönböztetésére.

A létrejött DNS:RNS hibridek kikötődnek annak a kémcsőnek a falára, melyet anti DNS:RNS (DNS:RNS hybrid ellen termeltetett) ellenanyaggal borítottak. A kikötődött hibridek a következő lépésben alkalikus foszfatáze jelölt ellenanyaggal konjugátummal kötődnek, melyek specifikusak DNS:RNS hibridekhez. Az alkalikus foszfatáz konjugátum szubsztrátja kemilumineszcens. A szubsztrát hasításával keletkezett fényemisszió RLU (relative light unit) egységekben mérhető luminométerben. A fényemisszió mértéke a mintában jelenlévő vagy hiányzó HPV DNS-t jelzi. A cut-off értéknél alacsonyabb érték a HPV DNS hiányára, míg a cut-off értékkel megegyező, vagy magasabb RLU a HPV DNS jelenlétére utal.

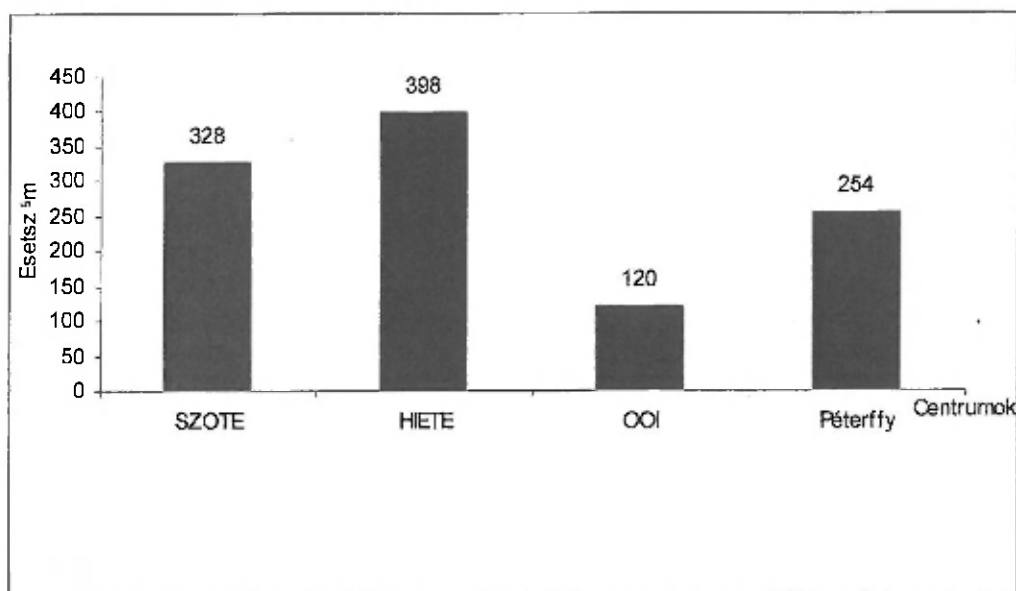
A statisztikai számításokat Chi négyzet próbával és kétmintás t-próbával végeztük.

Eredmények

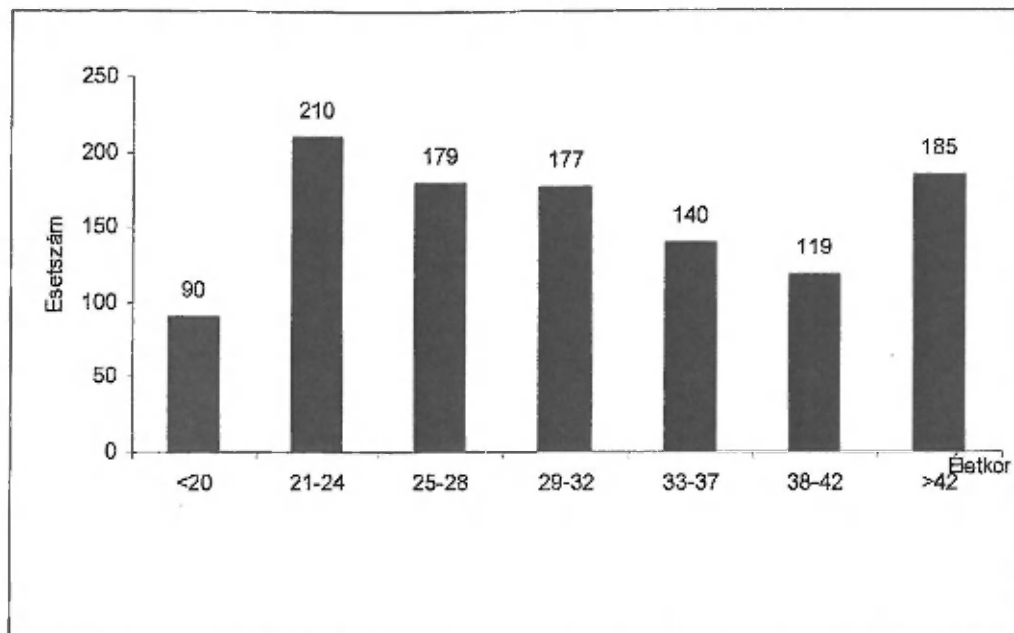
Összesen 1120, reprodukzív korban lévő nő vett részt a vizsgálatokban. Közülük 1100-nál kaptunk értékelhető laboratóriumi eredményt, ők képezik vizsgálatunk tárgyát.

A vizsgálatok négy centrumban történtek. A vizsgálatban résztvevők centrumok szerinti megoszlását az 1. ábrán, míg a szűrésben résztvevők életkor szerinti megoszlását a 2. ábrán tüntettük fel. A legfiatalabb nő, akinél a HPV fertőzés kimutatható volt, 17 éves, míg a legidősebb HPV fertőzött 46 éves volt.

1. ábra A vizsgálatban résztvevő centrumok szerinti esetek megoszlása

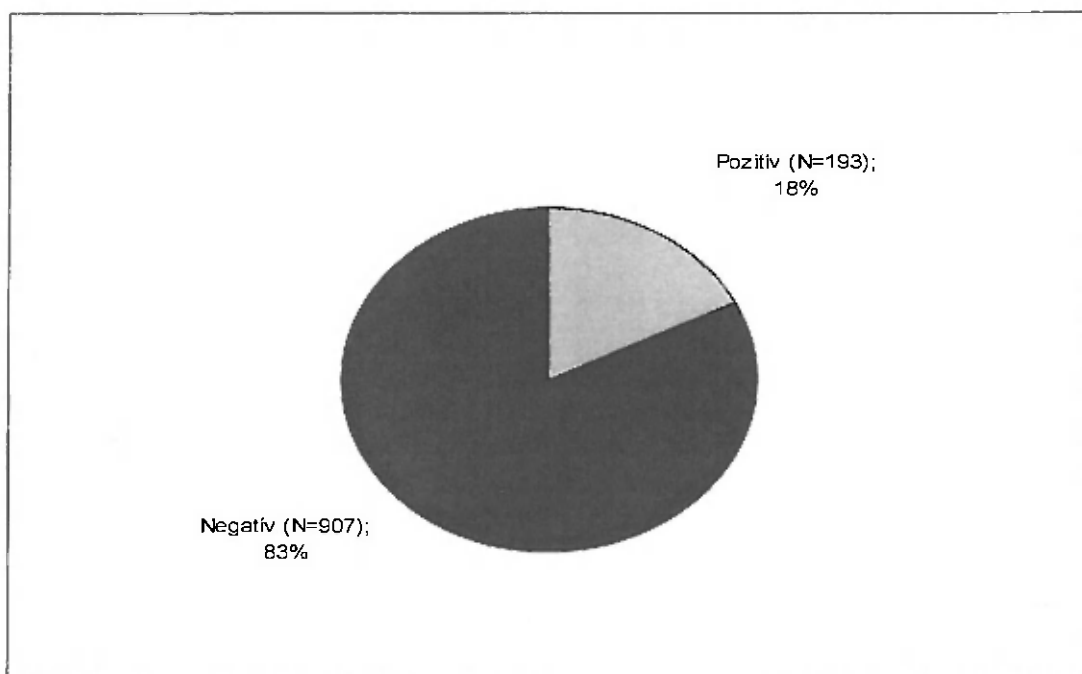


2. ábra A HPV szűrésben résztvevők életkor szerinti megoszlása



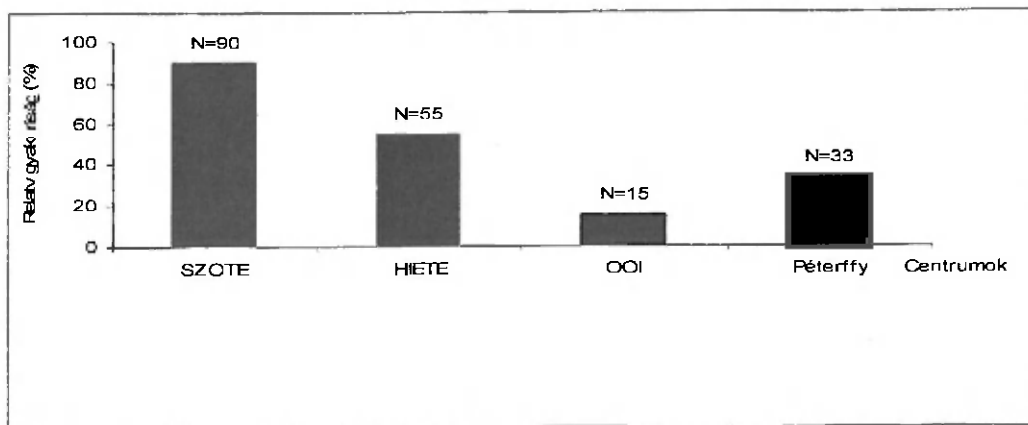
A 1120 esetből 1100 adatlapot tudtunk értékelni. Az 1100 értékelhető esetből 193 esetben a vizsgálat pozitívnak bizonyult, ami 17,54%-os prevalenciának felel meg (3. ábra).

3. ábra A HPV pozitív és HPV negatív esetek megoszlása
(n=1100)

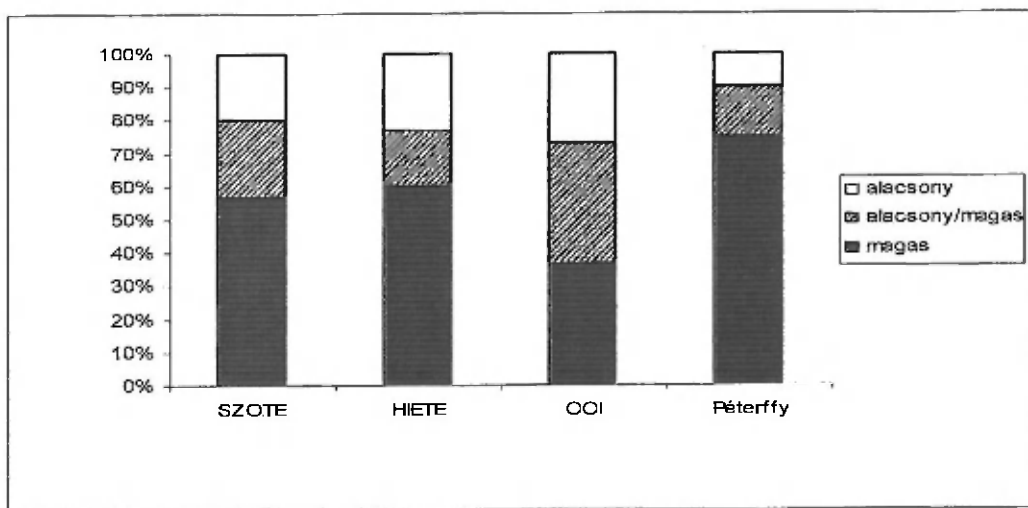


Érdekes a HPV hordozók megoszlása a vizsgálatban résztvevő központok szerint (4. ábra). Amíg a szegedi központban szűrésre került nők 27,65%-a bizonyult HPV pozitívnak, addig a három budapesti központ egyikében sem érte el a HPV prevalenciája a 15,0%-ot ($\chi^2=31,55$ $p<0,001$). A vidéki (szegedi) magas HPV prevalencia mind a low risk (45 eset=23,3%), mind a high risk (116 eset=60,2%) HPV hordozók esetében kimutatható, 32 (16,5%) esetben low + high risk típusok együtt fordultak elő. (5. ábra).

4. ábra A HPV pozitív nők központok szerinti (geográfiai) megoszlása
(n=193)

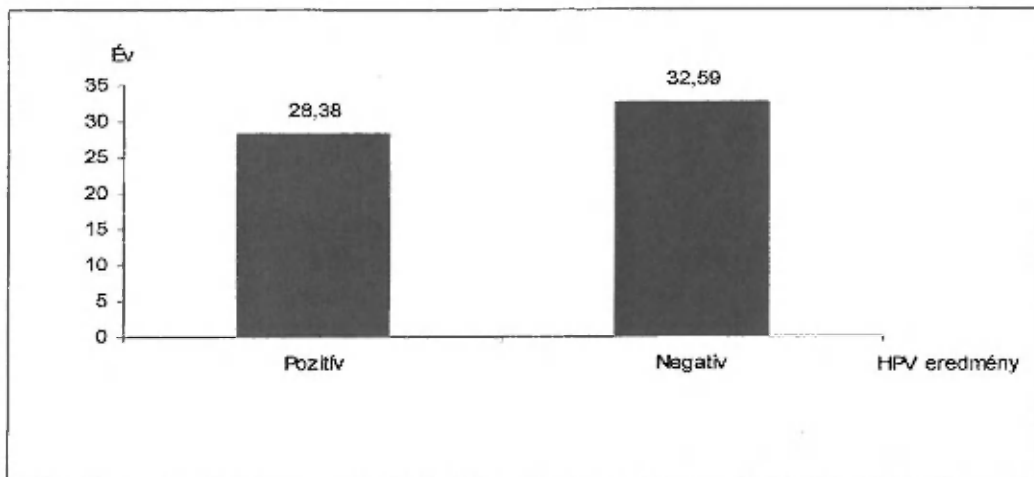


5. ábra Az alacsony, valamint közepes és magas rizikócsoporthoz tartozó HPV pozitív nők központok szerinti (geográfiai) megoszlása (n=193)



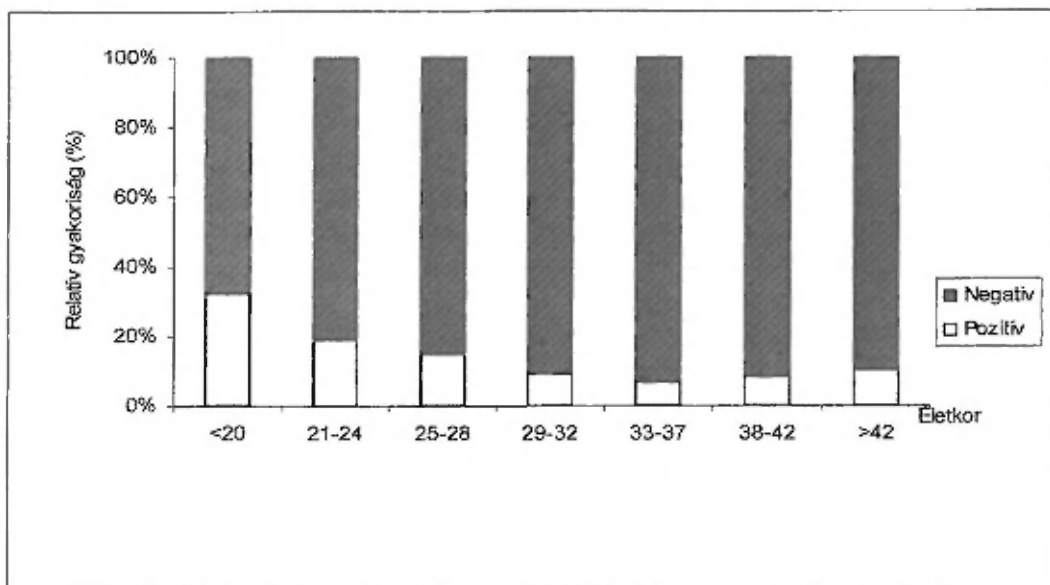
Az átlagéletkor a HPV pozitív nők között alacsonyabb volt (28,38 év), mint a HPV negatív nők esetében (32,59 év) ($t=5,62$; $P<0,001$) (6. ábra).

6. ábra: Az átlagéletkor a HPV negatív (n=907) és HPV pozitív (n=193) nőknél



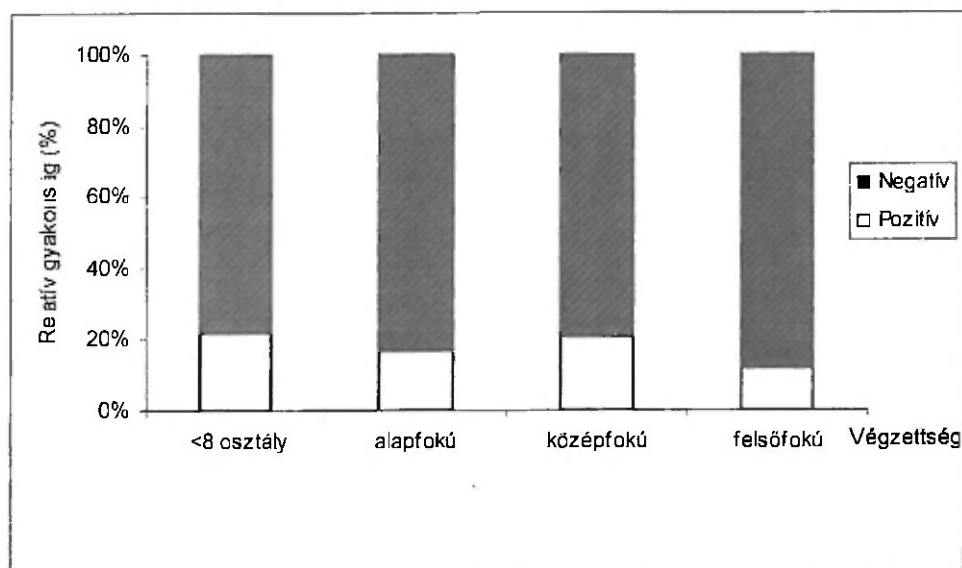
A HPV pozitív és HPV negatív nők aránya az életkor előrehaladtával a HPV fertőzéstől mentes nők javára tolódott el. Amíg a 20 év alatti korcsoportban a vizsgálatban résztvevő nők 32,14%-ánál tudtunk HPV DNS-t kimutatni, addig a 20 és 30 évesek korosztályában fokozatosan csökkent, és a 42 év feletti nőknél csak 10,42% volt HPV fertőzött (7. ábra)

7. ábra: A HPV fertőzöttség aránya az életkor függvényében (n=1100)



Fordított összefüggést találtunk a szociális helyzet ill. az iskolai végzettség, valamint a HPV prevalencia között. Alacsony iskolai végzettség (8 osztály vagy kevesebb) esetén magasabb a HPV hordozók aránya, míg a felsőfokú végzettséggel rendelkezők között alacsonyabb a HPV fertőzöttek száma (8. ábra). A rossz anyagi helyzetben lévők között szintén magasabb a HPV hordozók aránya, mint azok között, akik jónak értékelték saját szociális helyzetüket.

8. ábra: A HPV szűrésben résztvevők iskolai végzettség szerinti megoszlása (n=1100)



A nemi élet kezdési idejét és az eddigi szexuális partnerek számát is regisztráltuk a vizsgálatban résztvevők önbevallása alapján (ezen kérdésekre nem minden esetben kaptunk választ). A viszonylagos monogámia kedvező hatása kimutatható.

Amíg a tartós szexuális kapcsolat esetén a HPV fertőzöttek aránya 14,52% (n=350) volt, addig azok között, akiknél a szexuális partnerek száma magas volt, a HPV pozitivitása jóval magasabb 24,0% (n=750).

Ugyancsak magasabbnak találtuk a dohányzók (n=293) között a HPV pozitív arányát (25,59%), szemben a nem dohányzókkal 14,61% (n=807); a különbség szignifikáns.

Vizsgáltuk a HPV terheség alatti előfordulását is. Úgy tűnik, hogy a graviditás HPV pozitívást befolyásoló tényező lehet.

Megbeszélés

A nemzetközi irodalomban a humán papillomavírus 2-48%-os előfordulásáról számolnak be, sőt országrészenként is eltérés mutatkozhat. Nemzetközileg elfogadott tény, hogy a HPV szexuális úton terjed és a különböző, kialakult léziót nemi betegségként (STD, sexually transmitted disease) fogják fel. A HPV elterjedtségében mutatkozó különbségeket az eltérő szexuális szabadossággal is összefüggésbe hozzák (6).

Munoz és mtsai 800 nőnél három országra terjedően (Spanyolország, Kuba, Brazília) végeztek HPV DNS meghatározást PCR-en alapuló hybridizációs technikával. Az egész populációban az országokban, ahol magasabb a cervixcarcinoma incidenciája, magasabbnak bizonyult a HPV pozitív nők aránya (Brazília: 17%, Kolumbia: 13%), ezzel szemben Spanyolországban, ahol kisebb a cervixcarcinoma incidenciája, a HPV pozitívitas a szűrésben résztvevő nők körében csak 4,9% volt (18).

Bosch és mtsai CIN III-ban szenvedő nőknél vizsgálták a HPV prevalenciáját két országra terjedően. Spanyolországban a HPV-DNS prevalencia 70,7%-os volt a CIN III-ban megbetegedett nők csoportjában, míg az e betegségben nem szenvedő kontrollok között csak 4,7%-os volt a HPV fertőzöttség. Kolumbiában a CIN III csoportban 63,2%, míg a kontroll nőknél 10,5%-nak bizonyult a HPV-DNS prevalencia (2).

Ugyancsak Bosch és mtsai invazív cervixcarcinomában megbetegedett nőknél vizsgálták a HPV előfordulás gyakoriságát. 22 országból származó 32 kórház 1008 cervixcarcinomás betegétől származó szövettani mintából 93%-ban detektálták a HPV-DNS-t. Indonéziát kivéve a többi 21 országban a HPV 16 típus volt túlsúlyban, melyet a szövettani minták 50%-ban mutattak ki. A HPV 18 típus (mely az indonéziai betegekben volt túlsúlyban) 27,3%-ban, a HPV 45 típus 8%-ban és a HPV 31 típus az invazív cervixrákos betegek 5%-ában fordult elő. A laphám carcinomák esetén a HPV 16 típus volt túlsúlyban (az ilyen minták 51%-ában), míg az adenocarcinomák és az adenosquamosus tumorok esetén a HPV 56 illetve 39%-ában (3).

Petry és mtsai invazív cervixrákban megbetegedett nők 94%-ában mutatták ki a HPV-DNS valamelyik onkogén (magas rizikójú) típusát, míg az egészséges normál női lakosság cytológiai szűrése során a keneteknek csak 3%-ában. Prospektív követéses vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy HPV pozitív praeblastomatosisok esetén jóval nagyobb a progresszió veszélye, mint a HPV negatív, de praeblastomiában megbetegedett nők esetében (20).

Hernády és mtsai HPV 18-as típus pozitív, ugyanakkor histológiai vizsgálattal negatív nyirokcsomó status mellett gyakrabban észleltek korai recidívát, illetve a korai stádiumnak nem megfelelő kedvezőtlen prognózist, és rövid túlélést Wertheim műtéten átesett cervixcarcinomás betegeknél. Ugyanakkor más megfigyelések szerint nem mutatható ki a HPV-DNS a regionális nyirokcsomókban, ha a HPV eredetű megbetegedés kizárható, illetve csak korai, a hámot érintő elváltozásról van szó (12).

A vizsgálatainkból kirajzolódó tendencia összhangban van az irodalmi adatokkal.

Vizsgálataink célja volt, hogy reproduktív korban lévő, egészséges, tünet- és panaszmentes nőknél szenzitív és specifikus technika alkalmazásával humán papillomavírus DNS kimutatását és típusmeghatározását végezzük cervicalis váladékból.

A HPV prevalencia 17,54%-nak bizonyult. Érdekes földrajzi megoszlási különbséget találtunk a HPV-fertőzöttség tekintetében. Vidéken szűrésre került nők körében jóval magasabb HPV-fertőzöttséget észleltünk, mint a fővárosban.

A low risk és a high risk hordozók mellett 32 esetben észleltük, hogy kis onkogenitású HPV típussal egyidejűleg erős onkogén típus is jelen volt.

A HPV detektálás jelentőségét tumoros beteganyagban már egyértelműen igazolták; igen komoly prognosztikai jelentőséggel bír. A kórforma és a HPV típusa között összefüggés mutatkozik, ezért a molekuláris virológiai eredmény igen fontos.

Gaarenstroom 227 beteg retrospektív vizsgálatakor megállapította, hogy az elváltozás súlyosságával növekedett a HPV prevalencia, CIN III esetén 100%-os volt a HPV előfordulás. A 6-42 hónapos nyomonkövetés során a folyamat progressziója HPV-DNS pozitív esetekben 21%-ban fordult elő, míg a HPV-DNS negatív esetekben progressziót nem észleltek (18).

A HPV 18-as típus az irodalmi adatok szerint a leggyakrabban „adenocarcinoma” szövettani diagnózis mellett kerül meghatározásra. Jelenleg nem tudjuk, hogy ezen daganatok rosszabb prognózisát az adenocarcinomának, vagy a HPV 18-as típusnak kell-e tulajdonítanunk. Mindenesetre a méhnyakrák már ismert prognosztikai faktorainak sora potenciálisan bővíthető a HPV típusmeghatározás eredményével.

Ha azt is figyelembe vesszük, hogy Grupp szerint a HPV-vel fertőzött nőknél 10-szer gyakoribb a CIN kialakulása, mint a nem fertőzötteknél, az időnkénti szűrővizsgálat virológiai szempontból is fontos, elsősorban a rizikócsoporthoz tartozó nőknél (9).

A reproduktív életkorú női lakosság körében általunk észlelt 17,54%-os HPV fertőzöttség arra utal, hogy ennek népegészségügyi vonatkozásaira az eddiginél

lényegesen nagyobb gondot kell fordítani. A gyakori partnercserék arány a fertőzöttségben is nyomonkövethetők.

A prospektív vizsgálatokkal párhuzamosan a szexuális partnerek ellenőrzése is fontosnak látszik, mivel mind a nő-, mind a férfibetegektől származó urogenitális tumorokban ugyanazok a HPV vírusok mutathatók ki, bár gyakoriságuk eltér: a latens vírusfertőzés nőknél kétszer gyakoribb (13).

A szexuális partnerek ellenőrzésének kérdése nem egyöntetű. A latens vírusfertőzés nőknél kétszer gyakoribb, mint a férfiaknál (6). Ez a tény, valamint az, hogy a szexuális partnerek száma és a HPV fertőzöttség gyakorisága között összefüggést találtunk, felveti a férfi partnerek ellenőrzésének (és kezelésének!?) a szükségességét is HPV-fertőzött nők esetén.

Az irodalmi adatoknak megfelelően szoros - fordított - összefüggést találtunk az iskolai végzettség és a HPV prevalencia között. Vizsgálati eredményeink alátámasztják, hogy a HPV fertőzés kialakulását elősegítő további tényezők a dohányzás, az életkor és a szociális helyzet.

A HPV-DNS meghatározás helye és szerepe, mint a cervixcarcinoma korai felismerésének módszere, vagy mint a cytológiát készítő módszer, vitatott. Petry és mtsainak véleménye, hogy minden olyan P3-as cytológiai lelet esetén, ahol sem klinikailag, sem kolposzkóposan nincsenek egyértelműen gyulladással jelek, ajánlatos a HPV meghatározás. Onkogén típus kimutatása esetén pedig mellőzendő a cytológiai ismétlés, ill. a feltisztító kezelés, és azonnali szövettani vizsgálat indokolt (20).

Ahhoz, hogy a CIN III-ből invazív carcinoma alakuljon ki, valószínűleg 3-10 év szükséges (4, 5, 8, 19). A CIN különböző fokozatai csak kis százalékban mutatnak progressziót. Östör áttekintő munkájában összegezte az 1950 óta rendelkezésre álló Cin-re vonatkozó, kezelés nélküli, nyomonkövetéses vizsgálatok adatait. Eszerint a CIN I 11%-ban progrediál CIS felé, és 1%-ban alakul át hosszú évek során invazív rákká. A Cin II kezelés nélkül 5%-ban, míg a CIN III 12%-ban malignizálódik (19).

Girardi véleménye, hogy a HPV 16 ill. 18 típus pozitívításának normál cervix laphám esetén nincs terápiás konzekvenciája. A CIN I és CIN II-höz társuló HPV 16 és 18 típusok, mivel az elváltozások esetleges progressziójával kell számolni, definitív kezelést indikálnak. Az invazív cervixcarcinoma esetén jelenlévő HPV infekció komoly rizikótényezőt jelent, megkönnyíti a cervix propagációt és gyakrabban fordulnak elő regionális nyirokcsomó áttétek (10).

Mások szerint a normál kenet esetén más módszerrel kimutatott HPV 16 típus komoly, 290-szeres veszélyeztetettséget jelent arra, hogy az elkövetkező 4 év során közepes vagy súlyos cervicalis intraepitelialis neoplasia (CIN II – CIN III) alakuljon ki (21).

Mivel más vizsgálatok szerint is HPV-vel fertőzött nők esetén 10-szer gyakoribb a CIN kialakulásának veszélye, mint a nem fertőzötteknél, a HPV szűrővizsgálat virológiai szempontból is fontos, elsősorban a rizikó-csoportokban. Ajánlható minden olyan esetben is a HPV meghatározás és típusmeghatározás elvégzése, amikor sem a klinikai vizsgálat, sem a kolposzkópos kép P3-as cytológiai lelet mellett nem mutat gyulladást.

A HPV kimutatás eredménye ilyenkor döntő lehet: onkogén HPV típus kimutatása esetén mellőzendő az eddigi gyakorlat szerinti cytológiai ismétlés, ill. a feltisztító kezelés és azonnali szövettani vizsgálat indokolt.

Mivel a HPV-vel fertőzött nők esetén nagyobb a CIN kialakulásának veszélye, ajánlatos a HPV meghatározás és típusmeghatározás elvégzése ún. „veszélyeztetett” csoportban. A molekuláris virológiai eredmény alapvető prognosztikai és terápiás konzekvenciákkal is bírhat.

Irodalom

1. Becker TM, Stone KM, Alexander ER. Genital human papillomavirus infection. *Obs Gynec Clin North.* 1987; 14:389-396.
2. Bosch FX, Munoz N, de Sajnosé S, Navarro Moreo P, Ascune N, Gonzales LC, Tafur L, Gih Larranage I, Viladiv P, Daniel RW, de Rviz Aristizabal N, Santamaria M, Guezrere E, Shah. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/in situ: A case control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiology. Biomarkers Prevention.* 1993. 2: 415-422.
3. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jano AM, Peto J, Schiffmann MH, Moreno V, Kurman Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1995. 87: 796-802.
4. Cseh I. A cervicális intraepithelialis neoplasia (Diagnosztika és terápia). *Magyar Nőorv. L.* 1995. 59: 87-95.
5. Cseh I, Drávucz S, Bodó M. The impact of cytology screening on morbidity and mortality from cervical cancer in Hungary. *Cervical pathology and Colonoscopy. Current status, future directions.* William Chanen and Ken Atkinson, Mondu Editore, Bologna. 1996. 553-556.
6. Czeglédy J, Gergely I, Hernádi Z, Póka. Papillomavirus DNS kimutatása a női genitális rendszer alsó szakaszában. *Orv. Hetil.* 1988. 129:1637-1642.
7. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites on object used for the nagement of patient with genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol.* 1989. 74: 950-954.
8. Gaarenstroom KN, Melkert P, Walboomers JM, Van Den Brule AJC, Van Bommel PFJ, Meyer C, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst T. Human papillomavirus DNA and genotypes: programatic factors for progression of cervical intraepithoneoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 1994. 4:73-78.
9. Grupp SS. Human papillomavirus and cervical neoplasia: epidemiological considerations. *Int J Epidem.* 1986. 15: 1-7.
10. Girardi F. Die klinische Bedeutung der HPV-Infektion fur das Zervix-carcinom. *Therapeutische Umschlag.* 1989. 46: 847-854.
11. Günter H, Lellé RL, Lück HJ, Glaubnitz M, Petry K, Kühnler H. Die Behandlung der zervikalen intraeip. Neoplasie (CIN) und des invasiven Zervical-carcinoms mit Zytokinen. *Tumordiang U T.* 1995. 16: 213-222.
12. Hernádi Z, Sápy T, Kónya J, Veress Gy, Czeglédi. Magas kockázatú humán papillomavirus (HPV) pozitív méhnyakrákos betegek kórlefolrásának következményei. *Orv Hetil.* 1997. 138: 1249-1253.
13. Krebs HB, Helmkamp BF. Treatment failure condyloma acuminata in women: role of the male sexual partner. *Am J Obstet Gynecol.* 199. 165: 337-339.
14. Lucey CNJ, Fairley I. Medical therapy of genital human papillomavirus – related disease. *Int J of STD and FDS.* 1995. 6: 399-407.
15. Locher GV, Gerber-Huber S. Humane Papilloma-Infektionen der Zervix uteri. II. Diagnostik, Terminologie, klinische Bedeutung der Diagnose. *Schweiz Med Wschr.* 1987. 117: 1607-1614.
16. Meisels A, et al. Condilomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and hystopathologic study. *Acta Cytol.* 1977. 21:379-384.
17. Melkert PWJ, Hopman E, van der Brule AJC, et al. Prevalence of HPV in cytomorfologically normal cervical smears, as determined by polymerase chain reaction, is agedependent. *Int J Cancer.* 1993. 53: 919-923.
18. Munoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Néto J, de Sanjosé S, Ascunce N, Gili M, Izarzugaza J, Viladiv PM, Torro J, Moreo P, Carlos I, Tafur GI, Walboomers MM, Keerti AN, Shah V. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sexually Transmitted Diseases.* 1996. 23:504-510.
19. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynec Path* 1993. 12: 186-192.
20. Petry KU, Böhmer G, Linge G, Llaubit M, Maschek H. Die HPV-DNA-Hybridisierung ermöglicht eine Differenzierung zervicaler Läsionen bei PAP III Zytobefunden. *Geburhsh u Frauenheilk.* 1996. 56: 509-512.
21. Schiffmann MH, Bauer MH, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, Scott DR, Shermann ME, Wachdder S, Stantaon CK, Manos MM. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993. 85: 958-964.
22. Schneider A. Pathogenesis of genital HPV infection. *Genitourin Med.* 1993. 69: 165-173.
23. Zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible rate in squamous cell carcinoms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977. 78: 1.
24. Zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of cervix and its causation by specific human papillomavirus types. Zur Hausen. H. ed. *Current. Microbiology and Immunology* Vol. 1.86. Springer, 1994. 131-156.

4. Humán papillomavírus-fertőzés kimutatás nukleinsav hibridizációs módszerrel (multicentrikus tanulmány)

Összefoglalás

Cél: A méhnyakrák kialakulásában a human papillomavírus-fertőzés fontos kockázati tényezőnek bizonyult.

Módszer

A szerzők multicentrikus felmérés során a fertilis korban lévő 1200 nő HPV-fertőzöttségét vizsgálták. A klinikai mintavétellel egyidejűleg kérdőíves interjú történt, mely a megkérdezettek életmódját, szociológiai helyzetét és szexuális életét jellemző kérdésekből állt. 1200 nő cervix mintáit nukleinsav hibridizációs és citológiai módszerrel vizsgálták. A kolposzkópos vizsgálat is minden esetben megtörtént.

Eredmények

A vizsgált nők 17,4%-a bizonyult human-papillomavírus-fertőzöttnek (3,9%-a alacsony, 10,1%-a magas, 3,4%-a alacsony és magas kockázatú vírustípust aquirált).

Következtetés

A cervix citológiával egyidejűleg elvégzett HPV nukleinsav hibridizációs vizsgálat elősegíti a méhnyak rákelőző állapotainak és rizikófaktorainak felismerését és gyógyítását.

2 Jelen fejezet a következő publikáció alapján készült:

Kornya L., Cseh I, Pulay T, Deák J, Nyári T, Szöllösi J, Jakab I, Jármái J. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *First Interat. Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer*. Montreal. 1998. 254.

Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L.**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. *Detection of human papillomavirus infection by the nucleic acid hybridization method (a multicenter study)*. Orv Hetil. 1999. 140(3):115-20.

Bevezetés

A ma ismert nukleotid szekvencia analízissel megkülönböztethető HPV típusok száma meghaladja a nyolcvanat, azonban újabb izolátumok várnak az E6, E7 és L1 génszakaszok szekvencia meghatározása alapján típusuknak megfelelő, esetleg szubtypus vagy variáns besorolásra (17, 24, 28). Ha egy izolátum fentebb jelzett génszakaszainak homológiája kisebb 90%-nál, akkor a HPV izolátum új típusként kerül taxonómiai besorolásra. A több, mint 80 HPV típusból 40 okozhat urogenitalis infekciót, és ezekből 18 típust sorolnak a carcinoma kialakulásának esélyét hordozó rizikótípusokhoz. Onkogenitás alapján e 18 HPV típus alacsony, átmeneti, és magas kockázati csoportba sorolható. Az epidemiológiai és molekuláris diagnosztikai kísérletes eredmények azt bizonyítják, hogy a szexuális úton átvihető HPV-ok a cervixcarcinomák kialakulásában vezető szerepet játszanak (11, 33). Czeglédy és mtsai 1993-ban válogatott beteganyagból származó klinikai mintákból végeztek HPV meghatározást. Negatív citológiai eredmény esetén 30%-os HPV-fertőzést, condyloma acuminatum észlelése esetén 96%-os, cervixcarcinoma esetén 55%-os HPV előfordulást regisztráltak. A HPV-k prevalenciájához viszonyítva a cervixcarcinomák adott populáción belül alacsony százalékban fordulnak elő. Feltételezhető, hogy a HPV-fertőzések következményeként kialakulhat cervixcarcinoma, azonban létrejöttében más faktorok is szerepet játszhatnak (12). Az STD-k és STI-k epidemiológiai helyzete rendkívül változatos képet mutat a világ különböző országaiban, és adott országon belül különböző populációkban is (25, 29). Feltételezhető, hogy ez a változatosság a HPV-fertőzésekre vonatkoztatva is érvényes különböző hazai populációkban. A HPV prevalenciájával kapcsolatban Magyarországon szórványos adatok ismertek, ezért jelen munkánk célja a HPV-fertőzések számának felmérése, valamint a méhnyakrák rizikófaktorainak meghatározása volt 1200 fertilis nőn.

Vizsgált nők és módszer

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán, valamint a Péterffy Sándor utcai Kórház Szülő-Nőbeteg Osztályán a pozitív és negatív családtervezési, valamint rákszűrési ambulanciákon randomszerűen megjelent fertilis korban lévő páciensek cervikális sejtmintáit gyűjtöttük össze. A nőgyógyászati vizsgálat alkalmával minden esetben megtörtént a kolposzkópos vizsgálat is. A klinikai

vizsgálatok során kérdőíves interjút készítettünk. A kérdések a páciensek korára, foglalkozására, életmódjára, szexuális szokásaira, egészségi állapotára, stb. vonatkoztak. A molekuláris diagnosztikai módszer kivitelezéséhez szükséges mintavétel és transzport a gyári kit (Digene™ HPV) leírása szerint történik (5). A Digene Hybrid Capture HPV DNS-módszer folyadék hibridizációs teszt, mely szignál amplifikációs, kemilumineszcens detektálási módszert alkalmazva 14 HPV típus: az alacsony (6,11, 42, 43, 44) és átmeneti, valamint a magas kockázati típusba tartozó HPV típusok (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56) megkülönböztetésére alkalmas (18). A hőkezelt klinikai mintákban jelenlévő HPV DNS hibridet képez a specifikus HPV RNS-t tartalmazó oldattal, mely a kit tartozéka. A létrejött DNS:RNS hibridek kikötődnek annak a kémcsőnek a falára, melyet anti DNS:RNS monoklonális ellenanyaggal borítottak. A kikötődött hibridekhez alkalikus foszfatázzal jelölt ellenanyagot, konjugátumot mértünk. Az alkalikus foszfatáz enzim szubsztrátja jelamplifikált kemilumineszcens mérésre alkalmas. A szubsztrát lehasításával a keletkezett fényemisszió RLU (relative light unit, relatív fényegység) egységekben mérhető a luminométerben. A fényemisszió mértéke a mintában jelenlévő vagy hiányzó HPV DNS-t jelzi. A küszöbértéknél alacsonyabb a HPV DNS hiányára, míg a küszöbértékkel megegyező, vagy magasabb RLU a HPV DNS jelenlétére utal. A mért RLU-értékek a mintában lévő HPV DNS mennyiségére is utalnak, a HPV-fertőzés mértéke egy-három kereszt jelzéssel jellemezhető (8).

A citológiai vizsgálathoz szükséges minta gyűjtése minden esetben megelőzte a molekuláris diagnosztikához szükséges mintavételt. A citológiai értékelés a Papanicolaou és a Bethesda klasszifikációk alapján történt (1, 3, 19).

Statisztikai analízis

A HPV nukleinsav hibridizációs módszerrel kapott eredmények és a citológiai eredmények összehasonlítását kétmintás t és X^2 próbával végeztük. A kiértékelés az SPSS statisztikai programmal történt (9).

Eredmények

A mintavétel a vizsgáltak 96,5%-ában (N 1032) elváltozást nem mutató területről történt, a fennmaradó 3,5%-ban (N 29) a mintavétel praeneoplasiásnak, vagy neoplasiásnak imponáló területről, valamint condyloma acuminátum elváltozásról történt. A mintavétel helye 99,5%-ban (N 1056) a portio és cervix, míg a fennmaradó néhány esetben a vagina és vulva területe volt.

A HPV szűrésen megjelentek átlagos életkora 32,02 (SD \pm 9,5) év volt. A HPV-fertőzöttek száma a 17-22 éves korcsoportban volt a legmagasabb, majd a fertőzések száma a kor előrehaladtával csökkent (1. táblázat).

1. táblázat: A multicentrikus HPV szűrésben részt vevő nők kor szerinti megoszlása
(n=1070)

Kor/év	n	HPV poz.	% poz.
14-16	1	0	
17-19	50	15	30,00
20-22	127	38	29,92
23-25	149	28	18,79
26-28	133	23	17,29
29-31	129	24	18,60
32-34	105	16	15,24
35-37	78	11	14,10
38-40	61	5	8,20
41-43	80	6	7,50
44-46	67	4	5,97
47-49	39	4	10,26
\geq 50	51	3	5,88
Osszesen	1070 *	177	16,54

* 14 esetben nem állt rendelkezésünkre adat.

A vizsgált nők 3,9%-ának cervixmintáiból alacsony kockázatú HPV típusokat mutattunk ki. A magas kockázatú HPV típusok a minták 10,1%-ában voltak jelen. Egyidejűleg alacsony és magas kockázatú HPV típusokkal fertőzött minta 3,4%-ban fordult elő (2. táblázat).

2. táblázat: Multicentrikus HPV DNS-meghatározás eredménye
(n=1084)

Eredmény	n	(%)
Negatív	895	82,6
Alacsony kockázatú HPV poz.	42	3,9
Magas kockázatú HPV poz.	110	10,1
Alacsony és magas kockázatú HPV poz.	37	3,4
Osszesen	1084	100,0

A HPV-fertőzések és a citológiai vizsgálatok közötti összefüggést más munkánkban ismertettük (1).

A HPV-sal fertőzöttek átlagos életkora alacsonyabb volt ($p < 0,01$), mint a HPV-sal nem fertőzötteké 32,9 (SD \pm 9,7) év. A HPV-sal fertőzöttek között az átlagos életkor abban a csoportban volt a legalacsonyabb, melyben alacsony és magas kockázatú rizikótípussal egyidejűleg fertőződtek a páciensek [átlagos életkor 25,6 (SD \pm 7,2) év]. A HPV-fertőzöttek szexuális életüket korábban kezdték meg ($p < 0,001$) [átlagos életkor: 17,4 (SD \pm 1,7) év], mint a HPV-sal nem fertőzöttek [átlagos életkor: 18,1 (SD \pm 2,3)]. A menstruáció kezdete tekintetében nem találtunk különbséget (3. táblázat).

3. táblázat: Rizikótényezők szerepe a vizsgált populációban.

I. Életkor

	HPV-fertőzött*	Negatív	p	t-próba
Átlagos életkor \pm (SD)	27,9 \pm 7,9	32,9 \pm 9,7	0,001	7,49
Átlagos életkor \pm (SD) a szexuális élet kezdetekor	17,4 \pm 1,7	18,1 \pm 2,3	0,01	3,88
Átlagos életkor \pm (SD) a menstruáció kezdetekor	13,2 \pm 1,3	13,2 \pm 1,4	NS	

* HPV-fertőzött. Alacsony, magas, valamint alacsony és magas kockázatú HPV-fertőzött, p: szignifikancia

Az iskolázottság tekintetében a HPV-fertőzött és nem fertőzött csoportban nem volt szignifikáns különbség, azonban az alacsonyabb végzettségűek között magasabb százalékban fordult elő a HPV-fertőzöttség. Azokban, akiknek foglalkozása veszélyes munkakörbe sorolható, ezen belül a sugárveszélynek kitett munkahelyen dolgozók körében nagyobb arányban fordult elő a HPV-fertőzés, szignifikáns különbség azonban nem volt kimutatható. Úgy tűnik, hogy a dohányzás befolyásolja a HPV-fertőzést, mivel a dohányzóknak csaknem egynegyede, míg a nem dohányzóknak csupán egyhetede volt HPV-fertőzött. A jó szociális körülmények között élők körében alacsonyabb mértékű volt a HPV-fertőzöttség, mint a közepes vagy rossz szociális helyzetűek között. A vízdékony vitamint valamint antivirális gyógyszert szedők körében alacsonyabb mértékben volt kimutatható a vírus. Étkezési szokások vonatkozásában a legalacsonyabb HPV előfordulás a zsírmentes táplálkozásúak körében volt megfigyelhető, 159 nő közül 23 esetben (14,5%). A zsír-és olajmentes táplálkozással élőkben 25-ből 4 esetben, a normál táplálkozással folytatókban 864 páciensből 155 esetben (17,9%) és a 30 vegetáriánus közül 6 esetben volt kimutatható a HPV (4. táblázat).

4. táblázat: Rizikótényezők szerepe a vizsgált populációban.

I. Iskolázottság, munkahely, dohányzás, szociológiai helyzet, vitamin-, gyógyszereszedés és táplálkozási szokások

	HPV fertőzött*	Negatív	P	X ² próba
Vizsgált nő	189	895		
Iskolázottság			NS	
<8 osztály	26	97		
8 osztály	46	223		
érettségi	68	292		
felsőfokú végzettség	43	250		
Foglalkozása			NS	
nem veszélyeztetett	165	814		
veszélyeztetett	24	80		
Kémiai ágensekkel dolgozik?			NS	
igen	13	73		
nem	176	882		
Sugárveszélyes munkahelyen dolgozik?			NS	
igen	5	23		
nem	184	872		
Dohányzás			0,001	15,02
igen	72	218		
nem	117	677		
Szociológiai helyzet			NS	
jó	74	410		
közepes	109	455		
rossz	6	30		
Vízoldékony vitamin szedése			NS	
igen	41	186		
nem	140	685		
Antivirális gyógyszer szedése			NS	
igen	4	17		
nem	171	843		
Étkezési szokásai			NS	
normál	155	709		
zsírmentes	23	136		
zsír és olajmentes	4	21		
vegetáriánus	6	24		

*HPV fertőzött: alacsony, magas valamint alacsony és magas kockázatú HPV fertőzött

A fogamzásgátló szerek használata vagy mellőzése, illetve azok típusa (orális fogamzásgátló tabletták, intrauterin eszköz) tekintetében nem volt szignifikáns különbség a HPV-fertőzöttek és nem fertőzöttek között (5. táblázat).

5. táblázat: Rizikótényezők szerepe a vizsgált populációban. III. Fogamzásgátlás, családra, szexuális életre és szexuális partnerekre vonatkozó adatok

	HPV fertőzött*	Negatív	P	X ² próba
Fogamzásgátlás			NS	
igen	60	296		
nem	129	599		
Szexuális partnereinek száma			0,01	9,90
1	41	235		
>1	87	254		
Tartós szexuális kapcsolata			0,05	4,52
igen	162	813		
nem	27	82		
Változtatta-e szexuális partnerét			0,001	10,53
igen	41	235		
nem	87	254		
Házasságban él	83	550	0,001	19,75
Nem él házasságban	106	345		
Családtagok száma			NS	
1	28	54		
2	32	142		
3	37	195		
4	31	154		
>4	8	69		
Volt terhes			0,001	10,64
igen	111	631		
nem	62	198		
Terhességek száma			0,01	9,26
< 1	115	385		
> 1	58	444		
Szülések száma			NS	
1	33	225		
2	30	242		
>2	9	64		
Interruptok száma			NS	
1	39	188		
2	15	82		
>2	6	36		
Spontán vetélések száma			NS	
1	12	65		
2	2	29		
>2	0	9		

*HPV fertőzött: alacsony, magas valamint alacsony és magas kockázatú HPV fertőzött, p: szignifikancia

A szexuális partnerek számának emelkedése és a HPV-fertőzöttség tekintetében szignifikáns összefüggést regisztráltunk ($p < 0,01$). Az állandó szexuális partnerrel élők és partnerüket váltogatók között szintén szignifikáns volt a különbség ($p < 0,001$). Szignifikáns különbség volt megfigyelhető a tartós szexuális kapcsolatban élő HPV-fertőzöttek és a nem tartós szexuális kapcsolatot létesítők között ($p < 0,05$). A házasságban élők HPV-fertőzöttsége és a házasságban nem élők HPV-fertőzöttsége között szintén szignifikáns különbséget észleltünk ($p < 0,001$). A családtagok száma szerint nem volt szignifikáns különbség a HPV-fertőzöttek és nem fertőzöttek között. Szignifikáns különbséget találtunk azok között akik már voltak terhesek, illetve akik még nem ($p < 0,001$). A terhességek számának emelkedésével a HPV-fertőzöttség fokozatosan csökkent. Azok körében, akik még nem, vagy csak egyszer voltak terhesek, kétszer gyakoribb volt a HPV-fertőzöttség, mint akik egynél többször voltak terhesek. Ez a tendencia a szülések, valamint az interrupciók számának emelkedésével is megfigyelhető volt. Magasabb volt a HPV-fertőzöttség aránya azok között, akiknek egy, vagy két alkalommal spontán vetélésük volt.

Nőgyógyászati tumor családi előfordulásáról a megkérdezettek közül 198-an számoltak be (6. táblázat). E páciensek közül 30 (15,2%) bizonyult HPV-fertőzöttnek. A nőgyógyászati tumor halmozott családi előfordulásáról 44 páciens számolt be, közöttük 8 (18,2%) páciens volt HPV-fertőzött.

6. táblázat: Rizikótényezők szerepe a vizsgált populációban.

IV. Nőgyógyászati tumorok családi előfordulása.

	HPV fertőzött*	Negatív	P
Nőgyógyászati tumor családi előfordulása			NS
igen	30	168	
nem	159	727	
Nőgyógyászati tumor halmozott családi előfordulása			NS
igen	8	36	
nem	181	859	

* HPV fertőzött: alacsony, magas valamint alacsony és magas kockázatú HPV fertőzött, p: szignifikancia

A páciensek egyharmada különböző genitális tünetekről számolt be, mely vizelési zavar, váladékozás, viszketés, égő érzés, szexuális érintkezési zavar tüneteiből tevődött össze. A páciensek 23,7%-ának nemi szervi fertőzést jellemző tünetei voltak. 10,5%-ban cervicalis folyás, 27,4%-ban vaginális folyás, 23,3%-ban vérbőség, 0,9%-ban ulceratio, 1,8%-ban condiloma volt megfigyelhető. Korábbi condylomás elváltozás miatt a páciensek 1,4%-ában történt beavatkozás.

Megbeszélés

A HPV-fertőzés kimutatható normál cervixszövetből. A fertőzés lehet átmeneti vagy állandó (10, 13, 26).

Evander fiatal nőknél átmenetinek találta a HPV-fertőzést (7). A HPV DNS minőségi meghatározása mellett lehetőség van annak mennyiségi kimutatására is. A klinikai mintákban előforduló HPV DNS mennyisége 1 pg és 1 ng közötti tartományon belül egyenes arányban van a mérhető relatív fényegységgel. Világszerte számos hibridizációs módszer került bevezetésre a HPV diagnosztizálására, a pont-, (dot blot-), a szűrővel történő, (filter), az exfoliált sejteken történő, (in situ), a Southern- és a szendvics hibridizációs módszerek. Brown és mtsai a Southern hibridizáció és a hybrid capture módszer érzékenységét hasonlították össze (4). Előbbi módszerrel 0,1-0,5 HPV DNS kópia/sejt, a hybrid capture módszerrel sejtenként 0,05 HPV DNS kópia/sejt mutatható ki (1 pg HPV DNS/5 wg celluláris DNS = 0,05 HPV DNS kópia/sejt). A hybrid capture további előnye, hogy az alacsony rizikócsoportba tartozó (5 típus) valamint az átmeneti és magas rizikócsoportba tartozó típusokat (9 típus) egyszerre és külön-külön is képes kimutatni. A hibridizációs módszer érzékenységét egyedül a PCR képes felülmúlni. A hibridizációs módszer nem alkalmas a magas kockázati csoportba tartozó HPV-k típusonkénti egyedi meghatározására.

Koutsky és mtsai 241, az első nőgyógyászati vizsgálat alkalmával citológiailag negatív nő cervix mintáit 2 évig tartó, négyhavonta ismételt követéses vizsgálatosorozattal kontrollálták. 28 nő mintáiban a HPV DNS kimutatása után biopszia mintából két éven belül CIN II-öt és CIN III-at mutattak ki (15). Az utóbbi 28 nő átlagos életkora 23,6 év volt.

Melkert és munkatársai (1993) a PCR módszert alkalmazták a HPV infekciók kimutatására (20). A 20-24 év közötti korcsoportban volt a legmagasabb a HPV prevalencia. Munoz és munkatársai (1996) multicentrikus felmérése szerint a 29 évnél fiatalabb korosztályban volt legmagasabb a HPV prevalencia Spanyolországban (6,7%)

és Kolumbiában (19,2%) is, Brazíliában azonban a 30-39 év közötti csoportban (26,3%) találták leggyakoribbnak a HPV előfordulását (23). A magasabb korosztályokban mindhárom országban csökkent a prevalencia Kolumbia kivételével, ahol a 60 év felettek körében a prevalencia 18,4% volt, szemben a spanyolországi 5,4%-os és a brazíliai 10,2%-al.

Felméréseink azt mutatták, hogy a HPV-fertőzés 17-22 év közötti korosztályban fordult elő leggyakrabban, a kor előrehaladtával pedig csökkenő tendenciát mutatott. A vizsgált nők átlagos életkora 32,02 (SD \pm 9,5) év volt. Szignifikáns különbséget találtunk a HPV-fertőzöttek és a nem fertőzöttek között életkor vonatkozásában. Előbbieknél az átlagos életkor 27,9 (SD \pm 7,9) év, utóbbiaknál 32,9 (SD \pm 9,7) év volt. A korai szexuális élet megkezdését számos szerző tekinti a HPV-fertőzés rizikófaktorának (2,22,31). A négy magyarországi centrumban végzett felmérés alapján szignifikáns különbséget találtunk a korán és később megkezdett szexuális élet vonatkozásában. A HPV-fertőzöttek 17,4 (SD \pm 1,7), a nem fertőzöttek 18,1 (SD \pm 2,3) éves korukban kezdték szexuális életüket.

Morrison és munkatársai (1991) szignifikáns különbséget találtak a 12 osztályt, vagy kevesebbet végzett és a magasabb végzettségűek között (21). Felmérésünk alapján az iskolai végzettség és a foglalkozás szerint sem volt szignifikáns eltérés.

A dohányzást számos szerző a HPV-fertőzés rizikótényezőjének tekinti (21,23,31). A szervezetbe jutó nikotin és annak legfontosabb metabolizációs termékei kotinin koncentráltan jelenik meg a vaginalis folyadékban. Utóbbi carcinogén nitróزامinná konvertálódhat bakteriális infekciók következtében. A krónikus infekciók hozzájárulhatnak carcinogen vegyületek kialakulásához, mutagen metabolitok létrejöttéhez, mely magyarázza a trópusi és szubtrópusi területek országaiban a magas cervixcarcinoma előfordulást (14). Szignifikáns különbséget találtunk a dohányzás tekintetében HPV-fertőzöttek és HPV infekció mentes magyar nők között ($p < 0,001$).

Smith és munkatársai (1991) logisztikus regressziós modellt dolgoztak ki gravid populációnál (27). Vizsgálataik alapján szignifikáns különbséget észleltek a HPV-fertőzés, a citológiai vizsgálatok, a korábban alkalmazott orális fogamzásgátlók és az iskolázottság alapján kiválasztott kontrollesoporthoz hasonlítva.

Tanulmányunkban 109 nő volt terhes. Huszonkét (20,18%) grávida HPV-fertőzöttnek bizonyult, 87 (79,82%) páciensben nem mutattunk ki HPV-fertőzést (79,82%).

Vizsgálataink értékelése során nem találtunk szignifikáns különbséget az orális fogamzásgátlókat, valamint IUD-t használók és nem használók között.

A különböző étkezési szokások nem befolyásolták szignifikáns módon a HPV-infekció kialakulását.

Az irodalmi adatok többek között a szexuális partnerek számával hozzák összefüggésbe a HPV-fertőzést (16,22). Eredményeink alapján szignifikánsan magasabb volt a HPV-fertőzések száma a több partnerrel szexuális életet élők között ($p < 0,01$). Vizsgáltuk a tartós szexuális kapcsolat és a közelmúltban történt partnercsere hatását is. Szignifikáns különbséget mutattunk ki a partnerüket nemrégiben változtatók és a stabil partnerkapcsolatban élők között is. Hasonlóképpen szignifikáns különbséget észleltünk a házasságban élők HPV-fertőzöttsége, 15,1% (550/83) és a nem házastársi kapcsolatban élő HPV-fertőzöttsége, 30,7% (345/106) között.

A családtagok száma nem befolyásolta a HPV-fertőzöttséget. Szignifikáns volt a különbség terhesség vonatkozásában. Azon csoportban, akik már voltak terhesek, közel minden hatodik nő aquirált HPV-infekciót, szemben azzal a csoporttal, akik még nem voltak terhesek. Az utóbbi csoportba tartozó páciensek között minden harmadik nő fertőzött volt. Szignifikáns volt a különbség a HPV-fertőzöttség vonatkozásában az egyszer, valamint egynél többször terhesek között is. A szülések, az interrupciók és a spontán vetélések, valamint a HPV-fertőzöttség között nem találtunk szignifikáns különbséget. A nőgyógyászati tumorok családi előfordulása, valamint halmozott családi előfordulása és a páciensek HPV-fertőzöttsége, vagy HPV mentessége között szignifikáns különbséget nem találtunk.

A citológiai vizsgálatokat Papanicolau és a Bethesda klasszifikációk alapján végeztük. A HPV-szűrés klinikai jelentősége a carcinoma precursor laesiók pontos diagnosztizálásában, továbbá az alacsony fokozatú hámelváltozások háttérében levő onkogen típusok meghatározásában van. A molekuláris diagnosztika a citológiai vizsgálattal együtt nagyobb biztonságot nyújt, mint az ismételt citológiai vizsgálat (8,31).

Tanulmányunk eredményei összhangban az irodalmi adatokkal – azt bizonyítják, hogy a szexuális élet nem túl korai kezdésével, a családalapítással és a monogám házassággal, vagy a tartós szexuális partnerkapcsolattal, továbbá a dohányzásmentes életmóddal a HPV-fertőzés, és ezzel a cervixcarcinoma kialakulásának rizikója csökkenthető.

Irodalom

1. Bak M, Mágori A, Gulyás M és mtsai. A cervix citológiai diagnózisok és a human papillomavírus infekció közötti összefüggés vizsgálata. *Magyar Nőorv. Lapja*. 1998.61:235-241.
2. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose, S. és mtsai. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. *Int. J. Cancer*. 1992. 52:750-758.
3. Broder S. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA*. 1992. 267. 1892.
4. Brown RD, Bryan TJ, Cramer H. mtsai. Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and Southern blot techniques. *J. Clin. Microbiol*. 1993. 31:2667-2673.
5. Cseh I, Deák J, Pulay T. és mtsai. Human papillomavírusok prevalenciája Magyarországon. *Magyar Nőorv. Lapja*. 1998. 61:2-9.
6. Czeplédy J, Veress G, Kónya J. és mtsai. Genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungarian women. *Acta Microbiol. Hung.* 1993. 40:115-122.
7. Evander M, Edlund K, Gustaffson A. és mtsai. Human papillomavirus infection transient in young women: a population-based cohort study. *J. Infect. Dis.* 1995. 171:1026-1030.
8. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J. és mtsai. Diagnostic performance of hybrid capture human papillomavirus dextrin nucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. 175:651-656.
9. Fleiss JL. Statistical WHO International Agency for research on cancer: Statistical methods in cancer research. Volume 1. by Berslow NE & Day NE. Lyon. 1980.
10. Gergely L, Czeplédy J, Hernády Z. Human papillomavirus frequency in normal cervical tissue (letter). *Lancet*. 1987. 2. 513.
11. Herrington SC. Human papillomaviruses and cervical neoplasia. I. Classification, virology, pathology and epidemiology. *J. Clin. Pathol.* 1994. 47:1066-1072.
12. Herrington CS. Human papillomaviruses and cervical neoplasia. III. Interaction of HPV with other factors. *J. Clin. Pathol.* 1995. 48:1-6.
13. Hildesheim A, Schiffman MH, Gtavit P. és mtsai. Persistence of typespecific human papillomavirus infection among cytologically normal woman in Portland, Oregon. *J. Infect. Dis.* 1994. 169:235-240.
14. Hoffmann D, Hecht SS, Haley NS. és mtsai. Tumorigenic agents in tobacco products and their up take by chwersr, smokers and non-smokers. *J. Cell. Biochem.* 1985. 96 (Suppl.) 33-15.
15. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* 1997. 102:3-8.
16. Koutsky AL, Holmes KK, Critchlow WC és mtsai. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N. England. J. Med.* 1992. 327:1272-1278.
17. Longuet M, Cassonnet P, Orth GA. Novel genital human papillomavirus (HPV), HPV type 74, found in immunosuppressed patients. *J. Clin. Microbiol.* 1996. 34: 1859-1862.
18. Lorincz TA, Reid R, Jenson B. és mtsai. Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. 79: 328-337
19. Lundberg GD. The 1988 Bethesda system for reporting Cervical/Vaginal cytological diagnosis. *JAMA*. 1989. 262: 931-934.
20. Melkert WJP, Hopman E, van den Brule JCA és mtsai. Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int. J. Cancer.* 1993. 53: 919-923.
21. Morrison ABE, Ho YFG, Vermund HS. És mtsai. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical neoplasia: a casecontrol study. *Int. J. Cancer.* 1991. 49: 6-13.
22. Munk C, Svare EI, Poll P. és mtsai. History of genital warts in 10 838 women 20 to 29 years of age from the general population. Risk factors and association with Papanicolaou smear history. *Sex. Transm. Dis.* 1977. 24: 567-572.

23. Munoz N, Kato I, Bosch XF és mtsai. Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sex. Transm. Dis.* 1996. 23: 504-510.
24. Ong C-K, Bernard H-U, Villa LL. Identification of genomic sequences of three novel human papillomavirus sequences in cervical smears of Amazonian Indians. *J. Infect. Dis.* 1994. 170: 1086-1088.
25. Piot P, Islam QM. Global epidemiology and challenges for control. *Sex. Transm. Dis.* 1994. S21. 7-13.
26. Rosenfeld WD, Rose E, Vermund SH és mtsai. Follow-up evaluation of cervicovaginal human papillomavirus infection in adolescents. *J. Pediatr.* 1992. 121: 307-311.
27. Smith EM, Johnson SR, Jiang D. és mtsai. The association between pregnancy and human papillomavirus prevalence. *Cancer Detect. Prev.* 1991. 15: 397-402.
28. Tryg S. Perspectives on human papillomavirus infection. *Am. J. Med.* 1997. 102 (5A) 1-2.
29. Van den Brule JCA, Walboomers MMJ, du Maine M. és mtsai. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer.* 1991. 48: 404-408.
30. Young KT, McNicol P, Beauvais J. Factors associated with human papillomavirus infection detected by polymerase chain reaction among urban canadian aboriginal and non-aboriginal women. *Sex. Transm. Dis.* 1997. 24: 293-298.
1. Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1995. 85: 202-210.
2. zur Hausen H. Human papillomaviruses in anogenital cancers as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Virology.* 1991. 184: 9-13.

Összefoglalás:

A méhnyakrák a második leggyakoribb tumor világszerte a nők körében és napjainkban is az egyik vezető halálok világszerte, jóllehet az incidencia és a halálozás még a fejlődő országokban is csökkent az egyre szélesebben bevezetett szűrővizsgálatok eredményeként. Ugyanakkor a non-invazív cervicalis intraepitheliális elváltozások aránya relative stabil maradt. Világviszonylatban ötmillió új megbetegedés keletkezik, melyek fele halálos kimenetelű. Az USA-ban a hatodik leggyakoribb malignus megbetegedés, s mint halálok, 13. a rangsorban. Hazánk az EU-tagállamok között második/harmadik helyen áll mind a gyakoriság, mind a halálozás tekintetében. Magyarországon 2004-ben 1250 új cervix carcinomás esetet fedeztek fel. A korszerű kezelések hatására a mortalitási mutatók az elmúlt 3 évben ugyan javultak, ennek ellenére még napjainkban is évi 450 körüli halálesettel kell számolnunk. Magyarországon a betegség incidenciája és mortalitása jóval magasabb, mint az európai átlag.

kulcsszavak: humán papillomavírus (HPV), cervix carcinoma, szűrési irányelvek

3 Jelen fejezet a következő publikáció alapján készült:

Kornya L., Kriszbacher I, Menyhárt Cs, Göcze P, Bódis J. *Humán papillomavírus (HPV) a XXI. század kihívása. Magyar Epidemiológia. 2010.* (in press)

Human papillomavirus

A humán papillomavírus (HPV) fertőzés a leggyakoribb szexuálisan terjedő betegség, ami a populáció több mint 80%-át érinti. A HPV fertőzés egy esszenciális faktor a cervicalis carcinogenesisben, valamint bizonyított szerepe van számos egyéb tumor kialakulásában is. A HPV-nak a cervicalis carcinogenesisben betöltött szerepére vonatkozó epidemiológiai bizonyíték rendkívül erős. Ezt nemcsak retrospektív, hanem eset-kontroll közlések, valamint néhány kohort tanulmány is alátámasztja. A HPV-nak a méhnyakrák esetekben való előfordulására vonatkozó egyik legnagyobb esetszámú felmérés adatai szerint, amelyet 22 országból származó, több mint 1000 mintában, az egyik ma ismert legérzékenyebb módszerrel, a PCR- technikával végeztek, a prevalencia 93% volt. A HPV prevalencia a legmagasabb a 20-25 év közötti korosztályban, majd az emelkedő életkorral lassan csökken. Legalább 80% az esélye annak, hogy egy nő élete során HPV-fertőzéssel essen át. A fertőzések jelentős része azonban tünetmentes, és a vírus kb. 3-6 hónap alatt eliminálódik a szervezetből (1).

A HPV jellemzői, típusai

A HPV kicsiny 55 nanométer partikulája kb. 8000 nukleotidból álló cirkuláris DNS-szállból és azt körülvevő kapszid fehérjékből épül fel. Számos típusa ismert, melyek közül 100 körüli az ismert emberre is patogén hatású. Mivel nagyszámú nem teljesen karakterizált HPV izolátum ismert, a típusok száma tovább emelkedik a jövőben. (2, 3) Az emberi fertőzést okozó vírusok közül egyes típusok a bőrön és a nyálkahártyákon okoznak jóindulatú elváltozásokat, elsősorban szemölcsöket. Bizonyított azonban, hogy más típusok rosszindulatú daganatok kialakulásához vezethetnek, elsősorban a méhnyak, hüvely, szeméremtest, penis, húgycsőnyílás, végbél, garat, nyelőcső környékén (4). A HPV közel 40 altípusa a genitális traktus fertőzéséhez társul (5).

Onkológiai potenciáljuk alapján három nagy csoportba soroljuk őket. Az alacsony rizikójú (low-risk) csoportba tartozó HPV-típusok (6, 11, 42, 43, 44) jóindulatú elváltozásokat okoznak, melyek között leggyakrabban condyloma acuminatumot találunk a genitális traktusban (5). A gégepapillomák kialakulásáért is az alacsony rizikójú HPV típusok felelősek, melynek jelentős népegészségügyi szerepe van (4). A közepes rizikójú csoportba a 35, 51, 52, 58 típusok tartoznak (1, 6). A magas rizikójú (high-risk) típusok közül a HPV-16 és -18-as típusok közel 70%-ban mutathatók ki invazív cervix tumorokban (5). További magas rizikójú HPV típusok a 31, 33, 39, 45, 56, 59 és 68 (5). A HPV-45 és -31 a harmadik és negyedik leggyakrabban előforduló típusok, melyek egyre

nagyobb számban járulnak hozzá a cervicalis tumorok kialakulásához, mely megközelítőleg 10%-ot tesz ki. A HPV-33 és 52 típusok a cervicalis tumorok további közel 5-7%-ának kialakulásáért felelősek (7, 8). Összességében a négy HPV típus (HPV-16, -18, -45, -31) a cervicalis tumorok 80%-át teszi ki világszerte (7, 8).

A HPV fertőzés

A HPV okozta daganatok közül a méhnyakrák kiemelkedő mind mortalitás, mind morbiditás tekintetében. A HPV fertőzést követően hosszú idő telik el a tumor kialakulásáig. A daganat előtti elváltozás, az ún. „cervicalis intraepithelialis neoplasia” (CIN I, II, III) és az in situ carcinoma nyomon követhető ezen idő alatt (4). *Meisels* vetette fel először, hogy a CIN papillomavírus fertőzés következménye lehet (9). Ugyanebben az évben *zur Hausen* leírta, hogy a HPV epithelialis vagy fibroepithelialis proliferációt indukál (10).

A HPV fertőzés közvetlen kontaktus útján történik. A nyálkahártyára lokalizálódó típusok esetén az átvitel szexuális úton vagy intrapartum fertőzéssel történhet. A fertőzés latencia ideje a kontaktust követően 3 héttől 8 hónapig terjed. A klinikai manifesztáció alapján az infekció három típusa különíthető el (*I. táblázat*). A látens formában nincs panasz, és morfológiai eltérés, csak HPV-DNS hibridizációs technika segítségével lehet a diagnózist felállítani. A szubklinikai formában mind cytologiai, mind hystologiai atypia kimutatható. A klinikai forma legtöbbször, mint condyloma accuminatum vagy mikro-papillomatosis manifesztálódik (6).

A HPV elsősorban nemi érintkezés útján fertőz, beleértve az orális-genitális átvitelt is. Azonban egyéb átviteli utak is lehetségesek, bár ritkák. Számos tényező, így a dohányzás, promiszkuítás, egyéb vírus- vagy bakteriális fertőzés fennállása, immunhiányos állapot (HIV, gyógyszer), táplálkozási és genetikai stb. együttható kockázati tényező. A dohányzás a HPV-vel fertőzötteknél elősegíti az LSIL kialakulását. A dohányzás abbahagyása elősegíti a vírusok kiürülését, a sejteltérések visszafejlődését (11). A HPV elsősorban a bazális rétegben elhelyezkedő laphámsejteket fertőzi. A fertőzés sokáig rejtve maradhat a fertőzés helyén a nyálkahártya sejtjeiben, majd – multifaktoriális tényezők hatására – ún. produktív fázisba lép. Ennek következtében nagy mennyiségű vírus kerül a környezetbe, a női genitáliák esetén leggyakrabban a hüvelybe. Ebben a stádiumban a fertőzőképesség igen nagy. Az esetek egy részében a HPV-DNS integrálódhat a fertőzött sejt DNS-ébe, elindítva a virális onkoproteinek és más celluláris mechanizmusok segítségével a daganatos átalakulást. A sejtek érésével párhuzamosan

halad a vírusrészecskék érése is. Először az ún. korai antigének („early”, E antigén), majd a késői („late”, L1 és L2) antigének termelődnek (4). Az E antigének közül a legfontosabb az E6 és E7, melyek a vírus onkoproteinjei. Ezek a virális onkoproteinek a tumorszupresszor génekkel, így a p53 és a Rb géntermékekkel interferálnak.

A HPV-ra adott celluláris (T-sejtek) és a humorális (B-sejtek, antitestképzés) immunválasz gyenge és erősen típuspecifikus. Ennek számos oka van, kiemelhető, hogy a vírussal fertőzött sejtek közül az érett sejtekben elhelyezkedők, a „legfelszínesebbek” hordozzák csak a leginkább immunogén L1 proteint. Ezen sejtek leválnak a hámrétegről, így a bennük lévő HPV-L1 nem fejtheti ki erősen immunogén hatását. Nincs viraemia, nincs cytolysis, nincs gyulladás sem, azaz nincs „vészjelzés” (4).

A genitális humán papillomavirus (HPV) klinikai megjelenési formái

Klinikai forma	Alacsony rizikójú HPV	Közepes és magas rizikójú HPV
Klinikai	Condyloma accuminatum	Carcinoma
Szubklinikai	Flat condyloma (lapos)	Intraepithelialis carcinoma
Látens	Minimális változás	Minimális változás

I. táblázat

A HPV előfordulása

Hazánk az EU-tagállamok között második/harmadik helyen áll mind a gyakoriság, mind a halálozás tekintetében. Ez évente kb. 1500 új eset felismerését és 500 nő halálát jelenti. A HPV-fertőzést követően azonban hosszú idő akár 10-15 év is eltelhet a tumor kialakulásáig (4). A HPV szempontjából veszélyeztető tényezők a szexuális partnerek nagy száma, a korai első coitus, a fiatal kor és a hormonális behatások (12). A HPV pozitivitás gyakorisága egyenes arányban áll a szexuális partnerek számával és fordított összefüggést mutattak ki a kedvező jövedelmi viszonyokkal. A fogamzásgátló módszerek (orális anticontraceptívumok ill. barrier módszerek) lényegesen nem befolyásolják a HPV fertőzés gyakoriságát (13). A cervicalis HPV infekció gyakorisága fiatal nőknél, akik legalább 10 éve élnek szexuális életet, 15-30% között van (14). A reprodukív életkorú női lakosság körében a jelentős HPV fertőzöttség arra utal, hogy ennek népegészségügyi

vonatkozásaira az eddiginél lényegesen nagyobb gondot kell fordítani. A prospektív vizsgálatokkal párhuzamosan a szexuális partnerek ellenőrzése is fontosnak látszik, mivel mind a nő-, mind a férfibetegektől származó urogenitális tumorokban ugyancsak a HPV típusok mutathatók ki, bár gyakoriságuk eltér: a látens vírusfertőzés nőknél kétszer gyakoribb (15).

HPV szűrése

A nőgyógyászati szűrővizsgálatnak célja, hogy legkésőbb a rák megelőző állapotban felismerésre kerüljön a betegség. A klasszikus nőgyógyászati rákszűrés módszerei a nőgyógyászati vizsgálat (inspekció), a sejtkenet vétel (cytologia) és a kolposzkópia. A HPV-fertőzés kimutatható normál cervixszövetből. A fertőzés lehet átmeneti vagy állandó (16). *Evander* fiatal nőknél átmenetinek találta a HPV-fertőzést (17). A HPV-fertőzések diagnosztizálására világszerte számos hibridizációs módszer került bevezetésre, a pont-, (dot blot-), a szűréssel történő, (filter), az exfoliált sejteken történő, (in situ), a Southern- és szendvics hibridizációs módszerek (18). *Mekert* és munkatársai (1993) a PCR módszert alkalmazták a vírus kimutatására (19, 20). A HPV-szűrés klinikai jelentősége a carcinoma precursor laesiók pontos diagnosztizálásában, továbbá az alacsony fokozatú hámelváltozások hátterében lévő oncogén típusok meghatározásában van. A molekuláris diagnosztika a cytologiai vizsgálattal együtt nagyobb biztonságot nyújt, mint az ismételt cytologiai vizsgálat (21).

A HPV-vel fertőzött nők esetén 10-szer gyakoribb a CIN kialakulásának veszélye, mint a nem fertőzötteknél, a HPV szűrővizsgálat virológiai szempontból ezért olyan fontos, elsősorban a rizikócsoportokban. A molekuláris virológiai eredmény prognosztikai és terápiás konzekvenciákkal is bírhat (6).

Szűrési irányelvek a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium hivatalos útmutatója alapján

Célszerű a nőgyógyászati rákszűrést két évvel a nemi élet megkezdése után, de legkésőbb a 21. életévtől elkezdni. Fogamzó korban 2 évenként, menopauzában 3 évenként ajánlott a sejtkenet vétel.

A pozitív lelet értékelésének szempontjai és a hazai irányelvek szerinti teendők (22):

1. Sejtkenet-negatív, kolposzkópia pozitív:

a. Ha nagy kockázatú HPV nem igazolható, 6 hónaponként kolposzkópia és sejtkenet, évente HPV- vizsgálat javasolt. Amennyiben a kolposzkóppal látott elváltozás megszűnik és a sejtkenet is negatív, akkor visszatérhetünk a szokásos szűrésre. Amennyiben az elváltozás súlyosbodik szövettani vizsgálat szükséges.

b. Ha nagy kockázatú HPV mutatható ki, hathavonta sejtkenet, kolposzkópia és HPV-meghatározás is szükséges. Ha a kolposzkóppal látott elváltozás két év után is megmarad, valamint nagy kockázatú HPV is kimutatható, a célzott kimetszés javasolt, annak ellenére is, hogy a sejtkenet negatív.

A HPV- vizsgálat negatívvá válása az első jele a folyamat visszafejlődésének.

2. ASC-US, LSIL (ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions, mild dyskaryosis):

Az ASC-US kenetek háttérben fiataloknál gyakran gyulladás, idősebb korban ösztrogén hiány áll, ezek kezelése szükséges. Kezelésük után 3-4 héttel a kolposzkópiát és a kenetvételt is meg kell ismételni. HPV- vizsgálat csak akkor indokolt, ha a gyulladás és az ösztrogén hiány kizárható, valamint, ha kezelést követő ismételt sejtkenet eredménye ASC-US. Ha igazolható nagy kockázatú HPV jelenléte háromhavonta sejtkenet vétele, valamint kolposzkópia, félévente HPV- vizsgálat elvégzése javasolt.

Ha ezen elváltozás két év után is fennáll, szövettani vizsgálat, elsősorban a célzott kimetszés javasolt.

Ha a sejtkenet negatívvá válik, hat hónap múlva kell megismételni. Hathavonkénti vizsgálatoknál két negatív sejtkenet után, ha a kolposzkópia is negatív visszatérhetünk a szokványos szűrésre.

3. HSIL, AIS, ASC-H, AGC (HSIL: high- grade squamous intraepithelial lesions, AIS: endocervical adenocarcinoma in situ, ASC-H: atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion, AGC: atypical glandular cells). A Bethesda-rendszer három fokozatra osztja a kóros mirigysejteket tartalmazó keneteket: AGC-NOS (atypical glandular cells not otherwise specified; AGC-FN (atypical glandular cells favor neoplasia); AIS (adenocarcinoma in situ) (23). :

a.) Ha egyértelműen nem látható a daganat klinikai vizsgálattal, curettage- kanállal kikaparjuk a nyakcsatornát napokkal a kúp- vagy hurokkimetszés előtt, mert ha a

szövettan rákot igazol, a folyamat legalább IB-stádiumú. Ellátása Wertheim szerinti abdominalis radikális hysterectomia és kismedencei lymphadenectomia (1).

b.) A HSIL-(ASC-H)- kenetknél a kúpkimetszés a leghatékonyabb. 25 év alatt a kolposzkóppal vezérelt szövetteni mintavétel javasolt. Amennyiben CIN3-at, vagy kezdeti rákot igazol, kúpkimetszést kell végezni.

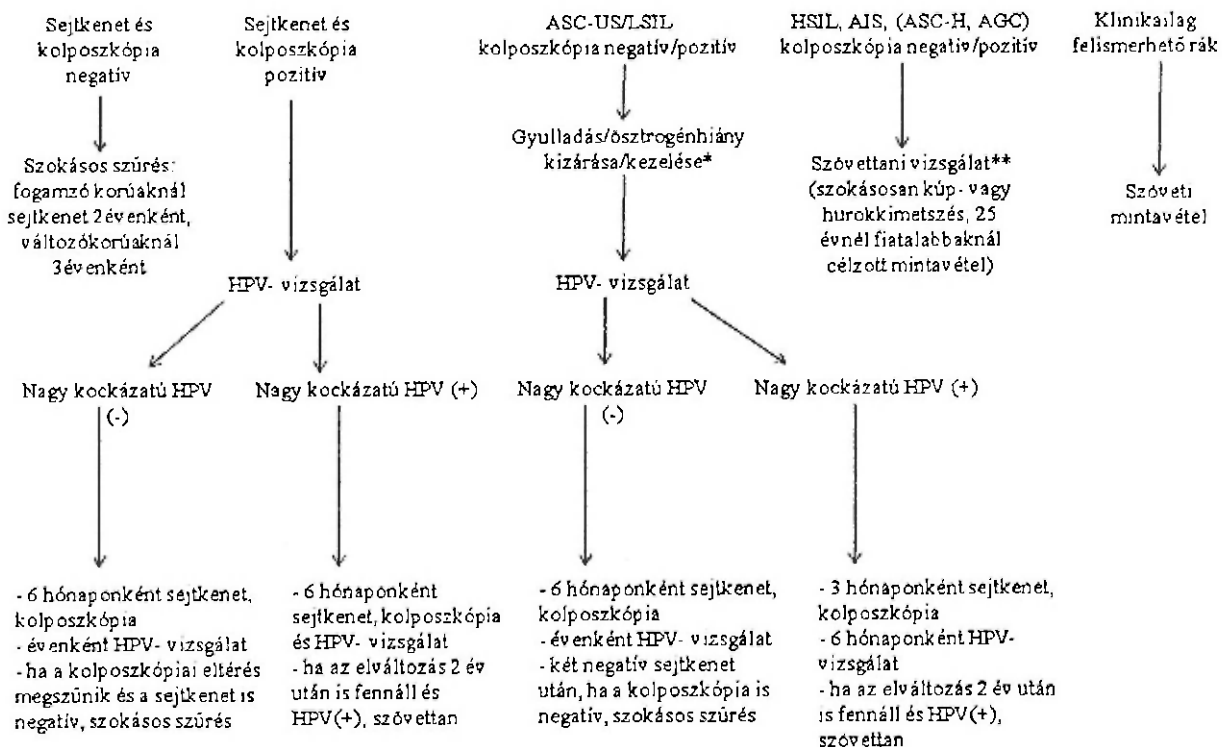
c.) AIS- és AGC-FN kenetknél kúpkimetszés javasolt egyidejű méhkaparással.

d.) AGC-NOS (AGUS-) kenetknél első teendő a HPV meghatározás. Amennyiben ez és a további vizsgálatok – kolposzkópia, UH - is negatívak, akkor nem szükséges a szövetteni vizsgálat. Félévente ezeket a vizsgálatokat ismételjük meg. Két negatív eredményt követően visszatérhetünk a szokásos szűrésre.

A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium irányelveket fogadott el a rákszűrésről, ennek rövidített változatát az 1. ábrán foglaltuk össze (22).

HAZAI IRÁNYELVEK

Méhnyakrákszűrés folyamatábrája



* Gyulladás/ösztrogénhiány esetén, a kezelés után ismételt kenetvétele

** AGC- kenetknél HPV- meghatározás is. HPV- negatív AGC-NOS- kenetknél a szövetteni vizsgálatról eltekinthetünk

1. ábra A méhnyakrák szűrésének ajánlott hazai alapirányelvei

HPV megelőzése

A méhnyakrák kialakulásnak megelőzésében fontos szerepet játszhat a HPV vakcina. Jelenleg két típusa létezik. Az egyik quadrivalens, azaz a HPV 6, 11, 16 és 18 típusai ellen biztosít védelmet, a másik bivalens, azaz a HPV 16 és 18 ellen nyújt védelmet (24).

A természetes fertőzés után kialakuló immunválasz gyenge és nem hatékony egy következő HPV fertőzés kivédésére (26, 27). A vakcináció során neutralizáló antitest kötődik a HPV külső tokjához, ezzel megakadályozva a sejtbe történő bejutást (25). Szérum antitestek képződését indukálja az i.m. vakcina. Minél magasabb a szérum ellenanyag szint, annál nagyobb a szintje a cerviko- vaginális szekrétumban (28, 29). A cerviko- vaginális szekrétumban levő antitestek képesek csak meggátolni a vírus bejutását a sejtbe (30, 31). Ennek köszönhető a vakcinák klinikai hatékonysága.

Nemzetközi szakmai ajánlásoknak megfelelően az oltás elsősorban a 11-12 éves számára ajánlott, azonban ennél szélesebb körben célszerű oltani. A HPV-vakcináció célpopulációja a 9-26 éves korosztály. Fontos hangsúlyozni, hogy a rendszeres méhnyakrák szűrés azok számára is szükséges, akik megkapták a vakcina-sorozatot, ami 3 oltásból áll (24).

Irodalom

1. Papp Zoltán: A szülészet- nőgyógyászat tankönyve. 2007; 15.fejezet,481-492.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hansen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20; 324(1):17-27.
3. de Villiers EM, Whitley C, Gunst K. Identification of new papillomavirus types. *Methods Mol Med*. 2005; 119:1-13.
4. Schaff Zs: A humán papillóma-vírus (HPV)- fertőzés patogenezise és immunológiája. *Magyar Belorvosi Archívum* 2008/2 42-43.
5. Ogunmodede F, Yale SH, Krawisz B, Tyler GC, Evans AC: Human papillomavirus infections in primary care. *Clin Med Res*. 2007 Dec; 5(4):210-7.
6. Cseh I, Deák J, Pulay T, Szöllösi J, Kornya L, Nyári T, Thürmer A, Bak M, Jakab I, Jármái J: Humán papillomavírus (HPV) infekció prevalenciája Magyarországon. *Magyar Nőorvosok Lapja* 1998; 61,2-9.
7. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys S, Franceschi S, Winer R, et al: Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: meta-analysis update, *Int. J. Cancer* 2007; 121(3):621-632.
8. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al: Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective, *Int.J.Cancer* 2004; 111(2):278-285.
9. Meisels A, et al: Condilomatous lesion of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and hystopathologic study. *Acta Cytol*. 1977; 21:379-384.
10. Zur Hausen H: Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1977; 78:1.
11. Szarewski A, Jarvis MJ, Sasieni P és mtsai: Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet* 1996; 347:941-3.
12. Schneider A: Pathogenesis of genital HPV infection. *Genitourin Med*. 1993; 69:165-173.
13. Munoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Néto J, de Sanjosé S, Ascunce N, Gili M, Izarzugaza J, Viladiv PM, Tormo J, Moreo P, Carlos L, Tafur GI, Walboomers MM, Keerti AN, Shah V: Risk factors for HPV DNA detection in middle-aged women. *Sexually Transmitted Diseases* 1996; 23:504-510.
14. Lacey CNJ, Fairley I: Medical therapy of genital human papillomavirus-related disease. *Int J of STD and FDS*. 1995; 6:399-407.

15. Krebs HB, Helmkamp BF: Treatment failure of genital condyloma acuinata in women: role of the male sexual partner. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165:337-339.
16. Hildesheim A, Sciffman MH, Gtavit P és mtsai: Persistence of typespecific human papillomavirus infection among cytologically normal women in Portland, Oregon. *J. Infect. Dis.* 1994; 169:235-240.
17. Evander M, Edlund K, Gustaffson A és mtsai: Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. *J. Infect. Dis.* 1995; 171:1026-1030.
18. Brown RD, Bryan TJ, Cramer H és mtsai: Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and Southern blot techniques. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31:2667-2673.
19. Melkert WJP, Hopman E, van den Brule JCA és mtsai: Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int. J. Cancer* 1993; 53:919-923.
20. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A, Manos MM. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA.* 1991 Jan 23-30; 265(4):472-7
21. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J és mtsai: Diagnostic performance of hybrid capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquidbased cytologic study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175:651-656.
22. Bősze P, Gőcze P, Hernádi Z, Pap K, Ungár I: A méhnyakrák szűrésének szempontjai: hazai irányelvek. *A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium útmutatója. Nőgyógyászati Onkológia* 2009; 14:11-17.
23. Syrjanen KJ: Histology, Classification and Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *CME J Gynecol Oncol* 2009; 14.
24. Novákné PM, Németh J: A HPV vakcináció Magyarországon (a jelen és a jövő egyes kérdései). *Egészség-Gazdaságtan* 2008; 7 (21-23).
25. Stanley M, et al.: *Vaccine* 2006; 24(Suppl 3):S106–S113.
26. Stanley M. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1):S1/16-S1/22.
27. Viscidi RP, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(2):324–7.
28. Stanley et al. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3, S106.
29. Poncelet et al. *ESPID, Porto, Portugal* 2007; Abstract 37, session ES2.
30. Stanley M. *HPV Today* 2007; 11: 1-16.
31. Einstein M, *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(4):443-51.

A jövő lehetséges útjai

Európában keresik azokat a megoldásokat, amivel javítani, egyszerűbbé, érzékenyebbé és specifikusabbá lehetne tenni a szűrést. A hagyományos citológia nagyrészt szubjektív, és jelentősen függ a vizsgáló személyétől, gyakorlottságától. Több próbálkozás is volt és van arra, hogy helyettesíthető-e a módszer más, nagyobb érzékenységű és specificitású módszerrel.

Ezek egyike a fluoreszcens spektroszkópia, aminek alapja a NADH, FADH, elasztin és kollagén, valamint adszorbens hemoglobin autofluoreszcenciája, amely alapján mennyisége méréssel meghatározható. Mivel ezeknek a mennyisége az ép, a daganatelőző állapotban, valamint a daganatos elváltozásban eltérő, lehetőséget ad ezen állapotok elkülönítésére.

Előnye, hogy nem invazív, azonnali eredményhez jutunk, in vivo láthatjuk az elváltozás kiterjedését, mivel száloptikán keresztül monokromatikus fényt a méhnyakra irányítva hozzuk azt a látótérbe. Ennek a módszernek az érzékenysége 86%, fajlagossága 74%, tehát érzékenyebb az átlagos citológiai módszernél.

Hasonló elven alapszik a Raman spektroszkópia is, amely a fajlagosságot hivatott javítani. A gyulladás és benignus folyamatok az előző módszernél is álpozitív eredményt okozhatnak, ezt küszöböli ki e módszer.

A technika a Raman féle, vagy rugalmatlan szóródáson alapul, amely a molekulák vibrációs, vagy rotációs átalakulásából ered. A spektroszkópia az eredeti és a szövetbe hatoló foton energiakülönbségét értékeli, és cm^{-1} egységben adja meg. Előnye, hogy a természetben lévő valamennyi molekula Raman-aktív, és a közeli infravörös tartományban jellegzetes spektruma van. Az in vivo Raman spektrum 90 másodperc alatt felvehető. Még további kutatások tárgya a vastagbél, emlő, agy, húgyhólyag, méh és petefészek tumorainak ilyen módszerrel történő vizsgálata. Azért ma még Európában a legolcsóbb és legelérhetőbb a kenetvétellel történő szűrés.(1)

Szűrés helyzete Európában

Azokban az országokban, ahol jól szervezett szűrés folyt és folyik (Dánia, Finnország, Izland és Svédország), a méhnyakrák előfordulása bizonyítottan csökkent, szemben Norvégiával, ahol kezdetleges a szűrés. Az Egyesült Királyságban, ahol 1980-tól a szűréseken részt vevők arányát 25%-ról 85%-ra emelték, évi 7%-os csökkenés következett be az elhalálozás arányában, és ez a tendencia a mai napig tart.(2)

Hazánk sajnos a gyengén átszűrt országok közé tartozik, és így Európában a WHO által ajánlott mortalitást csökkentő 80%-os átszűrési arányt meg sem közelíti. A cervix program kezdő éveiben elérte az 50%-ot, azonban ez sajnos nem emelkedik, hanem csökkenő tendenciát mutat.

Az ÁNTSZ szűréssel foglalkozó csoportjai keresik az utat, hogy ismét nőhessen a rákszűrésen való megjelenések száma. Ennek több módszerét is kidolgozták. Egyike a kommunikáció javítása, a szűrés fontosságának minden fórumon való hangoztatása. Az oktatási intézményekben az egészségügyi felvilágosítás része lehet, a média támogatásával széleskörű megismertetése. Az új szűrési program mielőbbi folyamatossá tétele, a lakosság aktív részvétele a HIV-szűrővizsgálatoknál fontos lenne. A humán és tárgyi feltételek biztosítottak, és tudatosítani kellene hazánkban is, hogy a korai pontos diagnózis után a megfelelő terápia pozitív hatású az esetleges kórfolyamatokra és a prognózisra is egyaránt. A védőoltás szerepének hangsúlyozása, a veszélyeztetett fiatal korcsoportnak a HPV-ellenes vakcina biztosítása. A speciális szűrési irányelvek segítik a rákszűrő szénélyzet munkáját, de ezt csak akkor lehet sikeres, ha a nőgyógyászati vizsgálatokon a nők meg is jelennek a HPV okozta megbetegedések megelőzése céljából.

Számos oka lehet a szűrés hatékonytlanságának, egyik a nők érdektelensége, amit megfelelő kommunikációval korrigálni lehetne. Az egészségügyi személyzet szerepet vállalhatnak ebben. Meg kell győzni a lakosságot a szűrés fontosságáról, így lehetne a halálozási számadatokon is javítani, mert elfogadhatatlan, hogy a XXI. században még meghalnak egy időben felismert és 100%-ban gyógyítható betegségben.

Irodalom

1. Follen, M., Richards–Kortum, R., Vlastos, A–T., Zuluaga, A. A méhnyakrák szűrésének új módszerei. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2003:5, 4, 227 – 236.
2. Cseh I., Fülöp V. A méhnyakrák korai felismerésére irányuló populációs szintű (lakossági) szűrőprogram a Bethesda 2001 rendszer tükrében. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2003: 66, 2, 113 – 121.

7. ÚJ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

Az értekezésben bemutatott kutatásaink új eredményeket és gyakorlati hasznosítási lehetőséget is produkáltak.

A munkánk során kapott új eredményeket az alábbiak szerint foglaljuk össze:

I. A HPV prevalenciát az egész anyagra vonatkoztatva 17,54%-nak találtuk. A HPV fertőzés szempontjából veszélyeztető tényezők a szexuális partnerek nagy száma, az életkor, iskolai végzettség és a nemi élet kezdési ideje. Mivel a HPV-vel fertőzött nők esetén nagyobb a CIN kialakulásának a veszélye, ajánlatos a HPV meghatározás és tipizálás elvégzése az ún. „veszélyeztetett” csoportokban. A molekuláris virológiai eredmények prognosztikai és terápiás konzekvenciákkal is bíztat.

II. Tekintettel arra, hogy vizsgált nők 17,4%-a bizonyult human-papillomavírus-fertőzöttnek (3,9%-a alacsony, 10,1%-a magas, 3,4%-a alacsony és magas kockázatú vírustípust aquirált). A cervix citológiával egyidejűleg elvégzett HPV nukleinsav hibridizációs vizsgálat elősegíti a méhnyak rákelőző állapotainak és rizikófaktorainak felismerését és gyógyítását.

III. Célszerű a nőgyógyászati rákszűrést két évvel a nemi élet megkezdése után, de legkésőbb a 21. életévtől elkezdni. Fogamzó korban 2 évenként, menopauzában 3 évenként ajánlott sejtkenet vétel.

A pozitív lelet értékelésének szempontjai és a hazai irányelvek szerinti teendők:

1. Sejtkenet-negatív, kolposzkópia pozitív:

a. Ha nagy kockázatú HPV nem igazolható, hathónaponként kolposzkópia és sejtkenet, évente HPV- vizsgálat javasolt. Amennyiben a kolposzkóppal látott elváltozás megszűnik és a sejtkenet is negatív, akkor visszatérhetünk a szokásos szűrésre.

b. Ha nagy kockázatú HPV mutatható ki, hathavonta sejtkenet, kolposzkópia és HPV-meghatározás is szükséges. Ha a kolposzkóppal látott elváltozás két év után is megmarad, valamint nagy kockázatú HPV is kimutatható, a célzott kimetszés javasolt, annak ellenére is, hogy a sejtkenet negatív.

2. ASC-US, LSIL (ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesions, mild dyskaryosis):

Az ASC-US kenetek háttérben fiataloknál gyakran gyulladás, idősebb korban ösztrogén hiány áll. Kezelésük után 3-4 héttel a kolposzkópiát és a kenetvételt is meg kell ismételni. HPV- vizsgálat csak akkor indokolt, ha a gyulladás és az ösztrogén hiány kizárható, valamint, ha kezelést követő ismételt sejtkenet eredménye ASC-US.

3. HSIL, AIS, ASC-H, AGC (HSIL: high- grade squamous intraepithelial lesions, AIS: endocervical adenocarcinoma in situ, ASC-H: atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion, AGC: atypical glandular cells). A Bethesda-rendszer három fokozatra osztja a kóros mirigysejteket tartalmazó keneteket: AGC-NOS (atypical glandular cells not otherwise specified; AGC-FN (atypical glandular cells favor neoplasia); AIS (adenocarcinoma in situ):

a.) Ha egyértelműen nem látható a daganat klinikai vizsgálattal, curettage- kanállal kikaparjuk a nyakcsatornát napokkal a kúp- vagy hurokkimetszés előtt, mert ha a szövettan rákot igazol, a folyamat legalább IB-stádiumú.

b.) A HSIL-(ASC-H)- keneteknél a kúpkimetszés a leghatékonyabb. 25 év alatt a kolposzkóppal vezérelt szövettani mintavétel javasolt.

c.) AIS- és AGC-FN keneteknél kúpkimetszés javasolt egyidejű méhkaparással.

d.) AGC-NOS (AGUS-) keneteknél első teendő a HPV meghatározás. Amennyiben ez és a további vizsgálatok – kolposzkópia, UH - is negatívak, akkor nem szükséges a szövettani vizsgálat.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton is köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Dr. Bódis József professzor úrnak, a PTE Egészségtudományi Kar egyetemi tanárának, dékánjának, a doktori iskola vezetőjének, és Kriszbacher Ildikó egyetemi docensnek a szakmai és emberi támogatásukért, mellyel segítséget nyújtottak kutatómunkámban és az értekezés elkészítésében.

Külön szeretném megköszönni a szerzőtársak munkáját és együttműködésüket, mellyel segítették munkámat.

Végül köszönöm családomnak és mindazoknak, akik támogatták tudományos tevékenységemet.

Az értekezés témájában megjelent publikációk és előadások:

1. **Kornya L**, Kriszbacher I, Menyhárt Cs, Gócze P, Bódis J. Humán papillomavírus (HPV) a XXI. század kihívása. Magyar Epidemiológia. 2010. (in press)
2. Ungár L, Pálfalvi L, **Kornya L**. A condylomák onkológiai vonatkozásai. Orvostovábbképző Szemle. 2009. 1-6.
3. Németh K, Szalai T, Karamánné P A, Dér A, **Kornya L**, Farkas Sz, Pálfiné I. Társas támogatás szerepe a malignus emlőtumorokban szenvedő páciensek megküzdésében. Magyar Epidemiológia. 2009. 6:205-216.
4. Németh K, Karamánné Pakai A, Szalai Tamásné, Dér A, Pálfiné Szabó I, Oláh A, **Kornya L**, Tiringer I. Megküzdési mechanizmusok malignus betegségekben szenvedő pácienseknél. Ápolásügy. 2009; 23.(2) pp. 13-16.
5. Gazdag L, Boncz I, Farkasné JE, Bodis J, Nemeth K, **Kornya L**, Vranics I, Gabara K, Kriszbacher I. Time delay of Occurrence of Secondary Malignant Tumors after Primary Breast cancer in the Female Population of Hungary Between 2003 and 2007. Value in Health, 2009, 12(3):A36. (IF:3,009) 2008
6. Gazdag L, Boncz I, Farkasné J. E, Bódis J, Tóth T, Németh K, **Kornya L**, Betlehem J, Oláh A, Kriszbacher I. Primér emlőtumoros megbetegedés talaján kialakuló rosszindulatú daganatok előfordulási gyakorisága Magyarország női lakosságában 2003-2007. év között. Magyar Epidemiológiai Társaság IV. Nemzetközi Kongresszusa Pécs, 2008. november 28-29. pp.142-143.
7. Németh K, Pakai A, Dér A, Szalai T. **Kornya L**, Koppán Á, Gazdag L, Kriszbacher I. Alkalmazott coping stratégiák malignus nőgyógyászati tumorban szenvedő pácienseknél. Magyar Epidemiológiai Társaság IV. Nemzetközi Kongresszusa Pécs, 2008. november 28-29. pp.161-162.
8. Gazdag L, Boncz I, Farkasné JE, Bodis J, Nemeth K, **Kornya L**, Vranics I, Gabara K, Kriszbacher I. The Frequency of Occurrence of Secondary Malignant Tumors Evolving on the Field of Primary Breast Cancer in the Female Population of Hungary Between 2003 and 2007. Value in Health, 2009, 12(3):A36. (IF: 3,009) 2008
9. **Kornya L**, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002. 100(2):231-6 (IF: 0,854)

10. Zámbo K, Schmidt E, Hartmann T, **Kornya L**, Dehghani B, Tinneberg HR, Bódis J. Preliminary experiences with sentinel lymph node detection in cases of vulvar malignancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002. 29(9):1198-200 (IF: 3,568)
11. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridisation. *Acta Microbiol. Immunol. Hung*. 2000. 47. 118-119.
12. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Human papillomavírus-fertőzés kimutatás nukleinsav hibridizációs módszerrel (multicentrikus tanulmány). Detection of human papillomavirus infection by the nucleic acid hybridization method (a multicenter study). *Orv Hetil*. 1999. 140(3):115-20
13. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Multicenter Study for Detection of Human Papillomaviruses with Hybride Capture Assay in Hungary. *Acta Microbiol. Immunol. Hung*. 1999. 46. 92-93.
14. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Magyar Venerológiai Archivum*. 1998. 194-195.
15. Cseh I, Deák J, Pulay T, Szöllösi J, **Kornya L**, Nyári T, Thürmer A, Bak M, Jakab I, Jármái J. Human papillomavirus infekció prevalenciája Magyarországon. *Magyar Nőorvosok Lapja*. 1998. 61. 2-9.
16. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Jakab G, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Multicentrikus vizsgálatok human papillomavírusok (HPV) kimutatására nukleinsav hibridizációs módszerrel. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina*. 1998. 25. 110.
17. **Kornya L**, Cseh I, Pulay T, Deák J, Nyári T, Szöllösi J, Jakab I, Jármái J. Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) infection in Hungary. First Interat. Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer. Montreal. 1998. 254.
18. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridisation. *Worldwide Hung Med Acad. / ISOP* 1998.
19. Deák J, Cseh I, Szöllösi I, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Jármái J, Nagy E. Etiological Role of Human Papilloma Viruses in the Prevention of Clinical Cancer. First Congress of International Society of Prevention in Clinical Medicine. 1998.

20. **Kornya L**, et al. Multicentre Study for Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Clinical and Experimental Laboratory Medicine*. 1998. 110.
21. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Proceeding of 4th Congress of WHMA*. 1998. 21.
22. **Kornya L**, et al. Multicentre Study for Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. *Proceeding of the Annual Assambly of the Hungarian Society of Microbiology*. 1998.

Egyéb témában megjelent publikációk és előadások:

1. Bódis J, Koppán M, **Kornya L**, Tinneberg HR, Török A. The effect of catecholamines, acetylcholine and histamine on progesterone release by human granulosa cells in a granulosa cell superfusion system. *Gynecol Endocrinol*. 2002. 16(4):259-64. **(IF: 0,899)**
2. Bódis J, Koppán M, **Kornya L**, Tinneberg HR, Török A. Influence of melatonin on basal and gonadotropin-stimulated progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells and in the superfused granulosa cell system. *Gynecol Obstet Invest*. 2001. 52(3):198-202 **(IF: 0,884)**
3. **Kornya L**, Bódis J, Koppán M, Tinneberg HR, Török A. Modulatory effect of acetylcholine on gonadotropin-stimulated human granulosa cell steroid secretion. *Gynecol Obstet Invest*. 2001. 52(2):104-7 **(IF: 0,884)**
4. **Kornya L**, Bódis J, Verzár Z, Török A, Tinneberg HR. Cigarette smoking and infertility. *Hum Reprod*. 1998. 13(12):3576 **(IF: 2,987)**
5. **Kornya L**. Clotrimazole as Local Therapy in Pregnancy. *Proceeding of IV. Symposium of the Hungarian Society of Obstetrics, Perinatology and Anaesthesiology*. 1998. 53.
6. Abkarovics G, Rácz T, **Kornya L**, Krasznai P. Experiences with LLETZ Operations. 1998. *Proceedings of XXVI. General Assambly of the Hungarian Society of Obstetricians and Gynecologists*. 1998. 7-15
7. **Kornya L**, et al. Indications of Large Loop Excision of the Transformation Zone. *Proceedings of First International Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer*. 1998.
8. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Multicentre Study for Detection of

- Human Papillomaviruses with Hybrid Capture Assay in Hungary. Proceedings of First International Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer. 1998.
9. **Kornya L**, et al. Indications of LLETZ in Diagnosis and Treatment of Cervical Disorders. Jerusalem International Symposium. 1998.
 10. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Jakab I, Nagy E. Detection of Human Papillomaviruses with Nucleic Acid Hybridization. 3rd Meeting of the Hungarian STD Society with International Participation – 4th Alpe-Adria-Danube STD Workshop. 1998.
 11. **Kornya L**, Bódis J, Tinneberg HR. Smoking and Infertility. Human Reproduction. 1998.
 12. **Kornya L**, Krasznai P, Bősze P. A női nemi szervek daganatainak a Nemzetközi Szülészeti és Nőgyógyászati Szövetség, FIGO szerinti stádiumbeosztása. Nőgyógyászati Onkológia. 1998. 57-74.
 13. Deák J, Cseh I, Szöllösi J, Pulay T, **Kornya L**, Bak M, Nyári T, Weszelovszky E, Kalmár L, Mészáros Gy, Jakab I, Jármái J, Nagy E, Kovács L. Multicenter Study for Detection of Human Papillomaviruses with Hybrid Capture Assay in Hungary. First Internat. Conference on Human Papillomavirus Infections and Cervical Cancer. Montreal. 1998. 273.
 14. Abkarovics G, Rácz T, **Kornya L**, Nádor K, Krasznai P. Hurokkimetszéssel szerzett tapasztalataink 452 eset kapcsán. Nőgyógyászati Onkológia. 1997. 7-14.
 15. **Kornya L**, Krasznai P. Application of Pefloxacin in Obstetrics and Gynecology. Békés County Meeting of Medicine and Pharmacy. 1997.
 16. **Kornya L**. Human Replacement Therapy in General Practice. V. Annual Meeting of General Practitioners. 1997.
 17. **Kornya L**, Krasznai P. From Patient Oriented to Family Friendly Obstetrical Care. Family Friendly Obstetrics. 1996. 41-42
 18. **Kornya L**, Krasznai P. Toward a Family Friendly Obstetrical Care. Proceeding of IIth Congress of European Association of Gynaecologists and Obstetrics. 1996.
 19. **Kornya L**, Orbán I, Czikmántory P. First Experiences with Utering 330 Cu. Proceeding of IIth Congress of European Association of Gynaecologists and Obstetritians. 1996.
 20. **Kornya L**, Krasznai P. Is our Obstetrical Care Family Friendly? III. Symposium of the Hungarian Society of Obstetrics, Perinatology and Anaesthesiology. 1996.
 21. **Kornya L**, Tarnóczy P, Czikmántory P, Krasznai P. Laparoscopic Myomectomies. IV. Congress of the Hungarian Society of Gynecologic Endoscopy. 1996.
 22. **Kornya L**, Csaba I, Krasznai P, Zacher P, Asbóth Á, Rappai Á. Carbon Dioxide Laser and Radiowavelegh Electroscurgical Procedures in Extragenital and Abdominal

- Operations. European Association of Gynaecologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
23. Czikmántory P, **Kornya L**. First Experiences of Large Loop Excision of the Transformation Zone Operations. European Association of Gynaecologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
 24. Rappai Á, **Kornya L**, Abkarovics G. Prevalence of Chlamydia Trachomatis Infection by Artefitial Abortions and the Possibility of Antibiotical Prophylaxis with Kovamycin. European Association of Gynaegologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
 25. Rappai Á, Krasznai P, **Kornya L**, Rácz T. Experiences of Gynecologic Chlamydia Trachomatis Screening in our Chlamydia Outpatient Department. European Association of Gynaegologists and Obstetricians Hungarian Chapter VI. Annual Meeting. 1995.
 26. **Kornya L**. Advantages and Disadvantages of OB/GYN Residency Training in Hungary, Assesment of Training Programmes Session, Training in Obstetrics and Gynecology in Europe – Joint Meeting RCOG/ECOG 1994.
 27. **Kornya L**, Kabdebó O. Laparoscopic Myomectomy after Gn-Rh Agonist Tretment. II. Congress of the Hungarian Society of Gynecologic Endoscopy. 1994.
 28. **Kornya L**, Kabdebó O. Laparoscopic Adhesiolysis: Comparison of Thermal (Laser and Electrosurgery) and Non- Thermal Conventional Preparation and Hemostasis Techniques. Proceedings of Second International Congress of WHMA. 1994.
 29. **Kornya L**, Csaba I F. Ex-vivo. Video Endoscopy. Proceedings of XXV. General Assamby of the Hungarian Society of Obstetricians and Gynecologists. 1994.
 30. **Kornya L**, Csaba I F. Use of CO2 Lasers in Operative Gynecology. SPIE Proceedings on Assisted Reproduction and Lasers in Gynecology. 1993.
 31. **Kornya L**. Use of CO2 Laser in Operative Gynecology (introduction paper). Proceedings Laser Bologna '92 – 3rd World Congress – International Society for Low Power Laser Applications in Medicine. 1992.
 32. Csaba I F, **Kornya L**. Application of CO2 Surgical Lasers in Pécs Dept of OB/GYN (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives of Hungarian Laser Medicine. 1992. 184.
 33. **Kornya L**. Video-Laser-Endoscopy Training (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives in Hungarian Laser Medicine. 1992. 160.
 34. **Kornya L**. Gynecologic Laserendoscopy (Laserlaparoscopy – Laserhysteroscopy) (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives in Hungarian Laser Medicine. 1992. 145.

35. **Kornya L.** First Clinical Experiences with TLS 25 and TLS 61 CO2 Laser Equipments in Gynecologic Laser Surgery. SPIE Proceedings on Laparoscopes and Lasers for General Surgery. 1992. 1643-39.
36. **Kornya L.** CO2 Lasersurgical Operations in Gynecology. Lasers in Medical Science. 1992. (7) 205.
37. **Kornya L.** Gynecologic CO2 Laser Surgery (Preliminary Report of the First 200 Cases). Proceedings of the 7th Congress of the European Association of Gynecologists and Obstetricians. 1992.
38. Bódis J, Csaba I F, **Kornya L.** Ventrofixation of the Uterus by Laparoscopy (in Hungarian). Magyar Nőorvosok Lapja. 1992. (55) 253-257.
39. **Kornya L,** Csaba I F. Lasersystems in Gynecology (in Hungarian). Results, Impediments and Perspectives in Hungarian Laser Medicine. 1992. 144.
40. **Kornya L,** Csaba I F. Gynecologic Laser Surgery (An Overview and own Experiences). International Congress on Lasers and Optics in Medicine. 1991. 26.
41. **Kornya L,** Csaba I F, Bódis J, Török A. Laparoscopic Treatment of Tubal Ectopic Pregnancy. International Congress on Lasers and Optics in Medicine. 1991. 41.
42. **Kornya L.** Erste klinische Erfahrungen mit den TLS 25 und TLS 61 CO2 Lasergeräten. Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin. 1991. 250-260.
43. **Kornya L.** Lasersurgery in Gynecology – Plenary Session Paper (in Hungarian). XXIVth Congress of the Hungarian Society of Gynecologists and Obstetricians. 1991.
44. **Kornya L,** Csaba I F. Application of CO2 Surgical Lasers in the Pécs Dept. Of OB/GYN (in Hungarian). Proceedings of the XXIVth Congress of the Hungarian Society of Gynecologists and Obstetricians. 1991. 129.
45. Szabó I, Drozgyik I, **Kornya L.** Laserlaparoscopic Treatment by Pelvic Endometriosis (in Hungarian). XXIVth Congress of the Hungarian Society of Gynecologists and Obstetricians. 1991.

Összesített impakt faktor: 16,094 (10,076+6,018 absztrakt)