

# **A humán papillomavírus fertőzés meghatározásának jelentősége a méhnyakrák szűrési stratégiájában és a rákmegelőző állapotok nyomon követési eljárásában**

**Doktori (PhD)-Értekezés**

**dr. Koiss Róbert Sándor**

**Doktori Iskola Vezetője: Prof.dr. Komoly Sámuel**

**Programvezető: Prof. dr. Szabó István**

**Témavezető: Prof. dr. Gőcze Péter**

**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar**

**Pécs**

**2012.**



## Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Epidemiológia.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Pathomechanizmus.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Citológiai alapú szűrés.....</b>	<b>9</b>
<b>1.4. Prioritási sorrend-Triage- az enyhe fokú citológiai eltéréssel         rendelkező nők esetében.....</b>	<b>12</b>
<b>1.5. A rákmegelőző állapotok kezelése.....</b>	<b>14</b>
<b>1.6. Az elsődleges HPV teszt, egyedüli, vagy a hagyományos         citológiával kombinálva történő alkalmazása.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Célkitűzések.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Beteganyag és módszer.....</b>	<b>21</b>
<b>4. Eredmények.....</b>	<b>26</b>
<b>5. Összefoglalás.....</b>	<b>31</b>
<b>6. Következtetések.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>38</b>
<b>8. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>39</b>
<b>9. Saját közlemények jegyzéke.....</b>	<b>46</b>
<b>10. Táblázatok.....</b>	<b>51</b>

### **Rövidítések listája:**

HPV: Human Papilloma Virus

HR-HPV: High-risk Human Papilloma Virus

LR-HPV: Low-risk Human Papilloma Virus

CIN: Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia

HG-CIN: High-Grade Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia

LG-CIN: Low-Grade Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia

LSIL: Low-Grade Squamous Intraepithelialis Laesio

HSIL: High-Grade Squamous Intraepithelialis Laesio

ASCUS: Atypical Squamous epithelial Cells of Uncertain Significance

VIA: Visual Inspection with acetic Acid

LLETZ: Large Loop Excision of the Transformation Zone

CIS: Carcinoma In Situ

ICC: Invasive Cervix Carcinoma

AIS: Adenocarcinoma In Situ

ADC: Adenocarcinoma

SCC: Squamous Cell Carcinoma

## **Bevezetés**

A daganatos megbetegedések a szűrővizsgálatok fejlődésének és szélesebb körben való elterjedésének köszönhetően egyre gyakrabban kerülnek korai stádiumban felfedezésre, mégis a világon a második helyen állnak a mortalitás tekintetében.

A kutatásom célja az, hogy kiderüljön, hogy a HPV DNS meghatározás, mint diagnosztikai eljárás, lényegesen javíthatja-e a méhnyakrákszűrés hatékonyságát, valamint a méhnyakon végzett műtéti beavatkozások számát csökkentheti-e. Befolyásolhatja-e a szűrési stratégiát a HPV genotípusok meghatározása és előfordulási gyakoriságuk feltérképezése a rákmegelőző állapotok és a méhnyakrák területén?

A vizsgálatok során tisztázni szeretném, hogy a kóros citológiai és szövettani mintákban milyen gyakorisággal, melyik HPV törzs mutatható ki. A méhnyakon végzett műtét után a tartós HPV fertőzés miként befolyásolja a betegség kórlefolyását.

## **1.1 Epidemiológia**

A méhnyakrák incidenciája az utóbbi évtizedben a Földön ugyan csökkent, de a kontinensek között jelentős különbség mutatkozik. Világviszonylatban a cervix carcinoma a nők daganatos megbetegedésének tekintetében a 2. helyen áll. Mintegy 450.000 új esetet fedeznek fel évente, amelyből 25.000 esetet az EU országokban diagnosztizálnak (1,2).

Magyarországon 1200 új méhnyakrákot fedeznek fel évente és a nők közel harmada hal meg a betegség következtében. Ha a szomszédos Ausztriával és az EU 15 fejlett országával hasonlítjuk össze az adatokat elmondhatjuk, hogy Magyarországon a betegség incidenciája és mortalitása is jóval magasabb.

Mivel magyarázható, hogy Magyarországon a méhnyakrák mortalitása mit sem változott ez elmúlt 10 év alatt ?

A magyarázat összetett. Részben a szexuális élet megváltozásban keresendő, mivel a mai 16-18 éves korosztályban a szexuális aktivitás kétszeresére-háromszorosára nőtt az 1980-as években tapasztaltakhoz képest. Részben a szűrőprogram eredménytelensége is választ adhat kérdésünkre. A 25-50 éves korúak között közel 70 %-os a két éven belüli szűrővizsgálaton való részvétel. Azonban 54 éves korosztálytól kezdődően a rendszeres sejtkenet mintavételre való megjelenés több mint 2 év fölé emelkedik.

A 25-64 év korosztályban 11% soha nem vett részt citológiai szűrővizsgálaton. A szexuális élet korai kezdete, amely maga után vonja a fiatal felnőttkorban - 25 év- kialakuló tartós HPV fertőzöttséget, a méhnyakrák kialakulásának kockázatát egyértelműen fokozza (3).

Több tanulmány rámutatott, hogy a citológiai mintavétel, mint elsődleges szűrővizsgálati eljárás, a méhnyakrák szűrővizsgálatában több buktatót rejt magában. A betegek rossz együttműködése miatt 55-65 %-ban egyáltalán nem jelennek meg, vagy több mint 3 év után jelentkeznek a szűrővizsgálaton. A betegek, akik 3 évnél gyakrabban jelennek meg a szűrővizsgálaton, 30-40 %-uknál a citológiai vizsgálat fals negatív eredményére számíthatunk, mely a citológiai vizsgálat 60-70 %-os érzékenységevel magyarázható. Az abnormális citológiai leletű betegek 5 %-nál nem megfelelő terápiát vagy nyomon követést választanak az orvosok (4).

## **1.2 Pathomechanizmus**

A HPV-re jellemző, hogy csak hámsejtekben okoz fertőzést. Ép hám esetében a vírus nem képes a basal sejteket fertőzni. A szexuális együttlét során fellépő „kémiai” hámsérülések során azonban a vírus képes a basal sejtekbe bejutni. A gazdasejtekbe jutott vírus plasmid formában marad, vagy saját szaporodása érdekében integrálódik a fertőzött sejt genomjába. Az integrálódott vírus DNS korai génszakaszainak (early-E) átíródása a vírus replikációs képességének elvesztésével és a gazdasejt carcinogenesisével jár együtt. Az E6-E7 onkogének által kódolt onkoproteinek a sejt tumorszuppresszor (p53,pRB) rendszerének felfüggesztését eredményezik, így a sejt az apoptózis helyett a korlátlan osztódás útjára lép. Mindemellett természetesen, mint minden vírusfertőzésnél van immunrendszeri aktiválódás. A gazdasejtbe bejutott vírus az őt burkoló fehérjeköpenyét a sejtfelszínén hagyva aktiválni kezdi a T-helper sejteket. Az aktiválódott T-helper sejtek (T2 helper sejt) a humorális immunválaszért felelős B sejteket mozgósítják, amik az antigén-antitest válaszreakció kialakítására képesek, valamint egy részük memorizálja az antigént, biztosítva ezáltal a reinfekció esetén a gyors válaszadási képességet (5). A cervix carcinomák 72 %-ában a HPV 16 és HPV 18 típus volt detektálható, bizonyítva, hogy ez a két leggyakoribb rákot okozó magas kockázatú HPV törzs (1,2,6,7). A HPV fertőzés azonban nem minden esetben vezet méhnyakrák kialakulásához. A fertőzés az esetek 80-90%-ban átmeneti jellegű, mert az immunrendszer a fertőzött basal sejteket eliminálja. A fertőzés 10-20 %-ban azonban tartóssá válik, ami a jó osztódó képességgel rendelkező basalsejtek daganatos átalakulásához vezet. Egy normál epitheliumból míg rákmegelőző állapot alakul ki hónapok, invazív daganatos állapot kialakulásáig évek telnek el. A folyamat során a HPV „tisztulás” fokozódik. Mivel a HPV mindvégig lokális fertőzést okoz, ezért a vírus

kifejlesztette saját védekező mechanizmusát az immunrendszer ellen. A vírus a hámsejt kiérési folyamatában végig intracellulárisan marad, majd a hámsejt desquamációja során jut ki sejtéből több ezer kópiájával együtt. Ez azt jelenti, hogy nem okoz sejtelhalást, nem szaporodnak fel a fertőzés során gyulladásszerű mediátorok. Mivel a vírus nem jut át a bazalmembránon ezért nem okoz viraemiát. A méhnyak hámsejtjei közötti járőröző antigén prezentáló sejteket a vírus E2 fehérjéje segítségével blokkolja, gátolva ezáltal a lokális immunválasz kialakulását. Az említett folyamatokon keresztül (nincs viraemia, nincs sejtelhalás, nem szaporodnak fel gyulladásszerű mediátorok, lokális immunszuppresszió) a HPV megteremti az optimális feltételeket a vírusreplikációhoz.



### **1.3 Citológiai alapú szűrés**

A méhnyakrákszűrés közegészségügyi feladat, amelynek célja hogy egészséges nők köréből a rákmegeelőző állapotban lévő, egyébként tünetmentes nőket kiszűrje. Az Egyesült Államokban a súlyos fokú rákmegeelőző állapot (CIN3) a szűrés célcsoport, hiszen ez igényel kezelést, és ez az állapot vezethet kezelés nélkül méhnyakrákhoz. Fontos azonban megtalálni az egyensúlyt a szűrés hatékonyságban, mert a nők csak kisebb részénél magas a kockázat a méhnyakrák kialakulására, jelentős részükénél ez a rizikó alacsony. Azon nőknél, akiknél CIN3 eltérést igazolunk, magas a rizikó az invazív méhnyakrák kialakulására, ezért ennek a populációnak a kiszűréséhez egy költséghatékony és a betegek által értelmezhető szűrés eljárást kell alkalmazni (8,9).

Az 1950-es évek óta, amikor a citológia alapú szűrés bevezetésre került, a méhnyakrák okozta mortalitás jelentősen lecsökkent. Az USA-ban az 1960-as évekre 75 %-kal csökkent a méhnyakrákhoz köthető halálozás. A citológiai szűrés alapja a méhnyakról leválasztott sejtek értékelése, és a kapott sejtkenet kép alapján a méhnyakrák kialakulási kockázatának megítélése.

Papanicolaou által bevezetett eredeti sejtkenet elemzés a normál és a rákos sejtek közötti morfológiai különbségen alapult. Ma már azonban az új értékelési rendszert –a Bethesda rendszert- alkalmazzuk, amely magában foglalja a méhnyak carcinogenetikus folyamatát, melynek alapját a HPV fertőzés képezi (10). Például az enyhefokú sejteltérés (LSIL) esetén a sejt akut HPV fertőzéséről beszélünk, míg a súlyos fokú sejteltérés (HSIL) során a fennmaradó HPV fertőzés talaján kialakult súlyos fokú rákmegeelőző állapot (CIN2/3) áll. A HSIL leletek és az LSIL leletek két harmadában a magas kockázatú HPV fertőzés kimutatható (11,12).

Az új terminológiában elég gyakori a kérdéses, gyanús sejtek (ASCUS) meghatározás, amely alatt olyan sejtek értendők, amelyek a normál és a kóros sejtek között, azok határán helyezkednek el. Ezen leletek közel több mint a felében magas kockázatú HPV fertőzés áll (13).

Mivel az Egyesült Államokban az ASCUS diagnózis gyakori, és a jókora része mögött szövettanilag CIN3 húzódik meg, ezért a HPV teszt elvégzése szinte kötelező ezen lelet esetén (14).

Néhány figyelemre méltó kivételtől eltekintve a citológiai alapú szűrés nem elég érzékeny módszer a CIN3 esetek felderítésében. A szenzitivitása 50-60 %-ra tehető különböző tanulmányokat elemezve (15,16,17,18).

A jó minőségű sejtkenet negatívitás magában foglalja a méhnyakrák alacsony rizikóját - a magas negatív prediktív értéke miatt- azonban gyakori szűrési ciklust tesz szükségessé (18,19).

Nagyon sok országban, köztük hazánkban is, a konvencionális sejtkenet mintavétel és elemzés képezi a méhnyakrák szűrés alapját. Egyes országokban, pl.: USA, a folyadék alapú citológiai szűrést tartják jobbnak, amelynél a komputerezált és uniformizált kenetértékelés csökkenti a szubjektívumot, de az irodalmi adatok alapján nem fokozza a citológia szenzitivitását (20,21).

A citológiai szűrés szubjektív vizsgálat és minőségi biztosíték hiányában lehetetlen elérni és biztosítani a sejtkenet egységesített kiértékelését. Annak ellenére, hogy a sejtkenet minták olcsón kiértékelhetőek, az alacsony pozitív prediktív értékük miatt gyakori szűrési ciklust indukálnak, ezért összességében populáció szinten nem tekinthető költséghatékony szűrési eljárásnak (22).

A folyadék alapú citológia a hagyományos sejtkenet elemzéshez képest objektívebb, jobban reprodukálhatóbb, gyorsabb vizsgálatnak tekinthető, azonban sem a szenzitivitásban, sem a specificitásban nincs különbség a két szűrési eljárás között (23).

Jelenleg is folynak azok az elemzések, amelyek a sejtkenet elemzés erősségét, de egyben hiányosságát vizsgálják. Magyarországon a sejtkenet alacsony érzékenységének fokozására a szokványos kolposzkópiát alkalmazzuk. Hagyományból a rutin nőgyógyászati szűrővizsgálat részeként kolposzkópos vizsgálat is történik a betegeknél. A nőgyógyászati vizsgálat részét képező kolposzkópiának számos előnye, mint például a várakozási izgalom elkerülése, a megnyugtató, a jóindulatú méhnyakbetegségek igazolása, mellett a vizsgálat korlátait is mérlegelni kell, ha szokványos kolposzkópiáról beszélünk. A CIN-elváltozások kolposzkópos képét (ecetsav fehérség, pontozottság, mozaikosság) az elváltozás súlyossága mellett a laphám vastagsága is befolyásolja. Az ivarérett nők esetében, ahol a CIN2/3 vékony hámban alakul ki, a kolposzkópos szövettelérések kevésbé kifejezettek, és ez tévesen negatív vizsgálati eredményhez vezethet. A kolposzkópos vizsgálat eszközigenyes és a látottak értékelése meglehetősen személyfüggő, kiváltképp a rákmegelőző állapotok súlyosságának megítélésében. Több felmérés is igazolta, hogy ugyanazt a kolposzkópos képet tapasztalt szakemberek eltérően értékelték; tehát a vizsgálat jelentősen szubjektív, amely rontja a szűrés pozitív prediktív értékét. Mindemellett a kolposzkópiát, mint irányított kolposzkópiát alkalmazva, javíthatjuk a sejtkenet elemzés során kiszűrt kóros sejteltéréssel bíró nőket. Természetesen a kolposzkópia ebben a gyakorlatban, mint további vizsgálat szerepel, nem pedig szűrés (24).

A populáció szintű HPV16/18 alapú vakcinációs program elterjedése előrevetíti a citológia pozitív prediktív értékének (PPV) csökkenését, a súlyos fokú rákmegelőző állapotok számbeli csökkenése miatt. Ennek következtében indokolt egy a citológiánál érzékenyebb szűrővizsgálati eljárás bevezetése, amely olcsóbb lenne a ritkább szűrési intervalluma miatt és megoldaná a szervezett szűrésen részt nem vevő nők szűrésbe történő integrációját is. Ennek a szűrési eljárásnak a ritkább egész életre szóló szűrési intervallum ellenére ugyanazt a biztonságot kell nyújtania, mint a citológiai szűrésnek. Naivitásnak tűnik azt gondolni, hogy ugyanaz a modell- citológiai alapú szűrés, HPV teszt,

HPV védőoltás, méhnyak megtekintés ecetsavas előkezelés után (VIA)- bármely populáció esetében ugyanolyan eredményességgel használható lenne a világban.

Fontos, hogy a szűrővizsgálati módszer költséghatékony legyen, amit az adott régióban alkalmazni szeretnénk.

#### **1.4 A prioritási sorrend –triage- az enyhe fokú citológiai eltéréssel rendelkező nők esetében**

Mint korábban említettem, a citológiai szűrés érzékenysége nem 100 %-os. Emiatt szükségesnek tartottak olyan vizsgálóeljárás bevezetését, amely a sejtkenet szenzitivitását fokozhatja.

Hét összefoglaló tanulmány elemzésekor, amelyekben az enyhefokú citológiai eltérés (ASCUS, LSIL) miatt ismételt citológiai mintavétel mellett HPV DNS analízis is történt, átlagosan 14 %-kal magasabb volt a HPV teszt érzékenysége a CIN2+ (CIN2-3) kimutatásában, mint az ismételt sejtkenet mintavételé. A HPV teszt és a citológia specifitása között nem volt különbség (25).

Tizenegy összefoglaló közlemény elemzése alapján a HPV DNS meghatározás az LSIL esetekben 97.2 %-os (95% CI:95.6–98.8%) érzékenységet igazolt a CIN2+, és 97.1%-os (95% CI: 94.0–100%) érzékenységet igazolt a CIN3+ esetek kimutatásában (25,26,27).

A klinikai vizsgálatok rámutattak a HPV DNS teszt nagyon alacsony specifitására 30.6% (95% CI: 22.7–38.6%) a CIN2+ és 26.1% (95% CI: 15.1–37.1%) CIN3 szövettanilag igazolt esetekben. Azonban Cuzick és mtsai szerint az életkor figyelembe vétele javítja a LSIL esetekben a HPV DNS specifitását a súlyos fokú rákmegelőző állapotok kimutatásában (28,29).

A 35 éves vagy annál idősebb nők esetében a HPV DNS pozitivitás jóval kevesebb százalékban fordult elő, mint fiatalabb életkorban, ezáltal fokozva idősebb korban a HPV DNS teszt specifitását (28,29).

A HPV DNS teszt negatív eredménye még fontosabb következtetést eredményezett, mert a DNS negatívítás, az átmeneti HPV fertőzést igazolva, hosszabb nyomon követési időt engedélyez LSIL esetekben. Mivel ezen esetekben a spontán regresszió magas, így a CIN3/CIS kialakulás kockázata 5-10 éven belül nem várható.

A HPV DNS teszt negatív prediktív értéke közel 100%-ra tehető (30).

Más klinikai vizsgálatok szintén a HPV tesztet hasonlították össze a citológia+HPV teszt együttes alkalmazásával. Az eredmények azt igazolták, hogy a citológiai és HPV teszt negatív nők esetében a 3 éves szűrési intervallum biztonságos és megfelelő. Azon nők esetében, ahol az önálló HPV teszt negatív eredményt igazolt az 5 éves méhnyakrák kialakulási kockázat azonos volt a citológiailag+HPV teszt negatív nők 3 éves méhnyakrák kialakulási kockázattal. (3.8 vs. 3.2 per 100,000 nő per év;  $P = .8$ ). Fontos eredmény, hogy az önálló HPV teszt negatív nőknél a rákkockázat fele akkora volt, mint a citológia negatív nők esetén (3.8 vs. 7.5 per 100,000 nő per év;  $P = .3$ ). Az egyidejű HPV teszt+citológia elfogadott és ígéretes alternatívája az önálló citológia szűrésnek a 30 év feletti nők körében. Az eredmények alapján az Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Kollégium (ASCO) és az Amerikai Rák Társaság (American Cancer Society) elfogadta a HPV+citológia szűrési eljárást, mint biztonságos alternatíváját az önálló citológiai szűrésnek (31). (1.Táblázat)

## **1.5 A rákmegelőző állapotok kezelése**

A cervicalis intraepithelialis neoplasia nagyon gyakran fordul elő a reprodukív korban lévő nők körében. Finom egyensúlyt kell találni a konzervatív kezelés és a műtéti beavatkozás között. Az enyhefokú rákmegelőző állapot (LSIL, CIN1), főként fiatal korban konzervatív megoldást indokol, mert a spontán regressziós készség ebben az életkorban nagyon magas. A CIN1 esetek mindössze 15 %-ban progrediáltak CIN2-3 elváltozásba 2 éven belül (32). A súlyos fokú rákmegelőző állapotok (CIN3) esetében műtéti beavatkozás indokolt, tekintettel arra, hogy a CIN3 tekinthető a valódi méhnyakrák prekursorának. Ugyanakkor a kezeletlen CIN3 esetek mindössze 30 %-a vezetett méhnyakrákhoz 2 éven belül (33).

A szűrési eljárások kibővítésének és megváltoztatásának célja, hogy az olyan kóros sejtkeneteket, amelyek mögött valódi CIN3 állapot áll, minél biztosabban tudjuk kiemelni. A műtéti eljárások egyszerűsödtek- helyi érzéstelenítésben elvégezhető ambulanter beavatkozás - de a műtéthez kapcsolható koraszülés kockázat továbbra is számottevő (34).

Szocio-gazdaságtani szempontból is fontos, hogy ez a betegcsoport ne legyen túlkezelve, de megvédjük őket a méhnyakráktól.

A súlyos fokú rákmegelőző állapot miatt méhnyak műtéten -kúpkimetszés-átesett betegeknél a nyomon követésre a hagyományos sejtkenet mintavétel mellett a HPV DNS teszt is szerephez jutott.

Több tanulmány is igazolta, hogy a LLETZ után végzett HPV DNS teszt a citológiához képest magasabb érzékenységgel bírt a visszamaradt rákmegelőző állapot kimutatásában (35,36,37).

A műtét során nyert szövet sebészi szélének negatívitása gyakran párosult a kontroll HPV teszt negatívitásával, amelynek pontos pathomechanizmusa nem ismert (36).

## **1.6 Az elsődleges HPV teszt, egyedüli, vagy a hagyományos citológiával kombinálva történő alkalmazása**

Tartós HPV fertőzöttség jelenléte szükséges a rák megelőző állapotok és a méhnyakrák kialakulásához. Ezzel magyarázható a HR-HPV fertőzés és a méhnyakrák kialakulása közötti időbeni eltérés (38).

Tekintettel arra, hogy a HPV fertőzés a cervix carcinoma okozója, joggal merült fel az érdeklődés a HPV teszt elsődleges szűrővizsgálati módszerként történő alkalmazására.

A sikeres HPV alapú szűrés a HPV fertőzés állapotán, és a beteg életkorán múlik. A tartós HPV fertőzéshez súlyos fokú rák megelőző állapot, míg az átmeneti HPV fertőzéshez az enyhe fokú sejteltérés társul az idősebb nők körében.

A 30 éves vagy annál idősebb nők körében egy magas kockázatú HPV fertőzés, főleg ha az első alkalommal igazoltuk a fertőzést, súlyos fokú rák megelőző állapotot (CIN3) tükröz és intenzív nyomon követést tesz szükségessé.

Több, randomizált klinikai vizsgálat is igazolta, hogy a HPV alapú szűrés érzékenyebb szűrővizsgálat eljárás a citológiai szűréshez képest a súlyos fokú rák megelőző állapot kimutatásában (38,39).

Ezek a randomizált, klinikai vizsgálatok felhívják a figyelmet arra, hogy a negatív HPV teszt sokkal hosszabb szűrési intervallumot enged meg a citológiai szűréshez képest. Akár 5 éves szűrési periódust is lehetővé tesz, ugyanakkor nagyobb biztonságot nyújt a CIN3/valódi méhnyakrák kialakulási kockázattal szemben.



A magas negatív prediktív értéke miatt, a ritkább szűrési intervallum lehetősége által, költséghatékonyabb a HPV alapú szűrés a citológiával szemben (40).

Összefoglalva a különböző klinikai vizsgálatok eredményeit, elmondhatjuk, hogy a HPV alapú szűrés a HG-CIN állapotok kiszűrésében mutatott érzékenysége 89.7% (95% CI: 86.4–93.0%), mindamelllett, hogy ez a kiváló mutató széles tartományban (50-100%) mozog (41).

Észak-amerikai és európai tanulmányok eredményeinek összesítése után a HPV alapú szűrés specificitása magasabb volt, mint 91.7% (95% CI: 90.3–93.1%)

Sherman és mtsai 20810 nőt követtek nyomon 10 éven át, és azt találták, hogy a citológiailag negatív, de HPV pozitív nők esetében gyorsabban alakultak ki a sejteltérések, mint a HPV negatív nők körében (42).

Egy dán vizsgálatban, ahol a nőket életkor szerint két csoportba osztottak, fiatal (22-32 év) és egy idős (40-50 éves) csoport, retrospektívan vizsgálták a HPV DNS állapotot. Azt találták, hogy a HPV alapú szűrés öt éves szűrési intervallumban ugyanazt a biztonságot nyújtotta, mint a 3 éves szűrési intervallumú citológiai szűrés (43).

Hasonló következtetésre jutottak Bulkmans és mtsai tanulmányukban, ahol 2810 citológiailag negatív nőnél 5 éves nyomon követés során a 62 kezdeti HPV pozitív nőnél 4 esetben alakult ki CIN 3 állapot, míg 2175 kezdeti HPV negatív nő közül csak 1 esetben alakult CIN3 állapot (44).

A Hammersmith vizsgálatban a CIN2+ összesített aránya az 5 éves nyomon követési idő alatt a kezdeti, HPV negatív nők esetében feleannyi esetben fordult elő, mint a kezdeti, citológia negatív nőknél, úgy hogy a nyomon követési idő alatt legalább egyszer megismételték a hagyományos citológiai szűrést. (0.6% versus 1.2%).

A vizsgálat azt is igazolta, hogy a kezdeti, HPV negatív nőknél a CIN2+ kialakulási rizikó csak 6 éves nyomon követés után érte el ugyanazt a kockázatot, mint amit a kezdeti, citológia negatív nőknél a 3 éves nyomon követési idő alatt mutattak ki (30).

Több multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat (POBASCAM, SWEDESCREEN, NTCC) bizonyította, hogy a súlyos fokú rákmegelőző állapotok (CIN2/3) kimutatásában a HPV DNS teszt közel 45 %-kal érzékenyebb szűrővizsgálati eljárás a hagyományos citológiai vizsgálatához képest (45,46,47).

A fent említett klinikai vizsgálatokban több mint két szűrési perióduson keresztül követték nyomon a nőket. Az NTCC klinikai vizsgálat eredménye határozottan bebizonyította, hogy a CIN3 előfordulási arány közel 50 %-kal alacsonyabb volt a HPV teszt karján a citológiai vizsgálati karhoz képest a második szűrési (3-5 évvel később elvégzett vizsgálat) periódusban, ami azt jelenti, hogy a HPV negatív nőknél 50%-kal alacsonyabb volt a CIN3 incidencia, mint a citológiailag negatív nők esetében. Az önálló HPV teszt negatív prediktív értéke CIN2+ esetekre vonatkozóan pedig 6%-kal magasabb volt, mint a citológiai vizsgálaté (47).

Más klinikai tanulmányok, ahol a HPV teszt érzékenységét hasonlították össze a citológia és HPV teszt együttes hatékonyságával, rávilágították arra, hogy az önálló HPV teszt érzékenysége nem múlta alul a kombinált teszttel elért szenzitivitást (30,45,46).

Mindezen vizsgálatok egyetértettek az önálló HPV teszt, mint a méhnyakrák elsődleges szűrővizsgálati eljárásának alkalmazásában.

Ezzel párhuzamosan a Hollandiában végzett klinikai vizsgálatok egyértelműen bizonyították, hogy a HPV pozitív nőknél citológiai triage-ban alkalmazott elsődleges HPV teszt magasabb érzékenységet és költséghatékonyabb eljárást jelentett a citológiai alapú szűréshez képest, a ritkább szűrési ciklusoknak köszönhetően (48).

Arra a fontos megfigyelésre hívták fel a figyelmet a vizsgálatok, hogy az elmúlt években diagnosztizálásra használt HPV tesztek lényeges különbséget mutatnak a CIN2/3 elváltozások kimutatásának specificitásában. Ez arra a tényre figyelmeztetett, hogy a cervicalis mintában lévő alacsony víruskópia inkább a klinikailag irreleváns fertőzést igazolja, semmint hogy a precancerosus elváltozás kimutatására lenne alkalmas. Ebből adódóan, hogy a HPV teszt magas érzékenysége biztosítva legyen, egy nemzetközi bizottság által megfogalmazott és lefektetett kritériumnak kell megfelelnie a HPV teszteléssel foglalkozó diagnosztikai cégeknek (49).

Utoljára még egy fontos megfigyelés, amely Hollandiából, az elsődleges HPV teszt eljárás úttörőjétől származik, az, hogy az átszűrési arány jelentős mértékben javítható az önmintavevő (self-sampling) HPV teszt bevezetésével. A jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a szűrésen részt nem vevők 30%-a az önmintavevő eljárással bevonható volt a szűrési programba. Az is bizonyítást nyert, hogy az önmintavevő HPV teszt érzékenysége és specificitása nem múlta alul a klinikus által vett mintákét (50). Az elsődleges HPV teszt, mint szűrési eljárás, költséghatékonysága és költség-eredményessége a szűrési periódus kinyújtása miatt kedvezőbb, mint a citológia alapon végzett szűrés, figyelembe véve hogy a szűrési időpontok kinyújtásával nem növekedett a CIN2+ incidenciája (48).

Ha a mai szűrési számmal, a még érvényben lévő protokollnak megfelelően (21 éves korban elkezdett évenkénti, majd 30 év felett 3 évenkénti citológiai szűrés 65 éves korig) számoltak, amelyet egész életre szólóan 5 HR-HPV alapú szűrési számra lehetett redukálni, akkor a HR-HPV detektáláson alapuló szűrés nem lenne drágább, mint a jelenlegi citológia alapú szűrés. Ugyanakkor azt is kiszámoltak, hogy ha 6 HR-HPV szűrési szám lenne, akkor, a jelenlegi HPV teszt árával kalkulálva, 5 millió EUR-val kerülne többre a szűrés a Holland államnak (48).

Természetesen ez azt jelenti, hogy a HPV alapú szűrésnél, szűrés kezdeti időpontját 30 éves korra tolták ki. 30 éves kor alatt a HR-HPV prevalencia magas, de a CIN3 és az méhnyakrák száma csak ezrelékekben volt mérhető (51).

Annak ellenére, hogy 30 éves kor felett a HR-HPV prevalencia csak 8 %, az ehhez kapcsolt CIN2+ szám magas, és a spontán regressziós szám alacsony, amit a POBASCAM vizsgálatban igazoltak (45).

A HR-HPV teszt magasabb szenzitivitása és a citológiához képest alacsonyabb specificitása a CIN2+ esetek kiszűrésében szükségessé teszi a citológiai szűrést, mint a triage részét. Ez azt jelenti, hogy a HR-HPV pozitív esetenél citológiai vizsgálat és 12 hónappal később ismételt kombinált HPV+citológiai mintavétel javasolt. A kutatás igazolta, hogy a CIN2+ kialakulási rizikója 5 éves nyomon követési idő alatt a HR-HPV pozitív nőknél 0.8 % volt, amennyiben két negatív citológiai eredményt kaptak. Ez a szám messze alulmaradt ahhoz képest, amit a csak citológiai alapon végzett szűrésnél tapasztaltak.

Az önálló HPV tesztel, mint elsődleges szűrővizsgálati eljárással, foglalkozó klinikai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy a HPV teszt érzékenyebb szűrővizsgálati eljárás a citológiai szűréshez képest. Az önálló HPV teszt specificitása alacsonyabbnak bizonyult a citológiai szűréshez képest. A HPV tesztel kapcsolatban végzett klinikai vizsgálatok gyenge pontjának tartható, hogy nincsenek hosszútávú nyomon követési eredmények publikálva. Kritikaként fogalmazódott meg ezekkel a vizsgálatokkal szemben, hogy nem alkalmaztak egységes HPV DNS elemzést. Ezeknek az adatoknak az ismeretében az American Cancer Society, az American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, az American Society for Clinical Pathology, társaságok 2012 márciusában közölt útmutatójában a HPV DNS tesztet, a 30 éves kor feletti nőknél a citológiai szűréssel kombinálva javasolja, mint szűrővizsgálati módszer (52).

## **2.Célkitűzések**

Kutatásunknak egyik célja, hogy igazoljuk a méhnyak sejtnyugtalanág súlyossági fokának változásával párhuzamosan a HPV fertőzés törzsspecifikusan szelektálódik.

Kutatásunk másik célja, hogy bebizonyítsuk, a HPV-DNS meghatározás csökkenti a rekonizáció számát a pozitív sebészi szélű konizációs esetekben.

Mind a két kutatásunkban igazolni szeretnénk a HPV DNS tesztnek, mint prediktív faktornak a jelentőségét a rákmegelőző állapotok prognózisának megítélésében.

## **3. Beteganyag és módszer**

### **3.1 Beteganyag és módszer 1.**

Az első kutatásunk egy multicentrikus, retrospektív klinikai vizsgálat, amelynek célja, hogy megvizsgáljuk a HPV törzsek megoszlási arányát a rákmegelőző állapotok és az invazív méhnyakrák között Európában. (HERACLES-SCALE vizsgálat) A vizsgálat során 6265 súlyos fokú rákmegelőző állapot vagy invazív méhnyakrák miatt operált beteg szövettani mintáját dolgoztuk fel. A különböző országokból begyűjtött mintákat egy központi szövettani laborban újraértékeltek, és egységesített HPV-DNS meghatározást végeztünk. A minták 17 országból érkeztek, az előzetesen formalinban fixált, beágyazott szövetmintákat

használtunk. A szövettani minták 2001-2008 között műtetre került betegektől származtak. A statisztikai elemzésre metaanalitikus módszert alkalmaztunk.

3103 beteg esetében súlyos fokú rákmegelőző állapotot (HG-CIN), míg 3162 nő esetében invazív méhnyakrákot (ICC) igazoltunk. Az átlag életkorok HG-CIN esetében 34 év, míg ICC esetében 49 év volt.

A HERACLES (HPV Epidemiology Research Applied to Cervical Lesions: an European Study) és SCALE (Study on Cervical Cancer Lesions in Europe) vizsgálatba 17 ország került beválogatásra . 13 ország (Ausztria, Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Görögország, **Magyarország**, Írország, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Románia, Oroszország és Spanyolország) a rákmegelőző szövettani mintákat, 12 ország (Belgium, Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Görögország, **Magyarország**, Írország, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Románia, Skócia és Wales) az invazív méhnyakrák szövettani mintát, és 8 ország pedig( Cseh Köztársaság, Dánia, Görögország, **Magyarország**, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Románia) mindkét klinikai vizsgálathoz szolgáltatott mintát.

A legtöbb mintát szolgáltató országban működik szervezett méhnyakrák szűrő program, így a beküldött és elfogadott minták jól reprezentálták az adott országot. (2.Táblázat)

A beküldött minták értékelése és feldolgozása egységesítetten történt. Minden országból 210 HG-CIN, és 210 ICC értékelhető mintát fogadtunk el és válogattunk be. Ha egy szövettani mintában többfajta rákmegelőző állapot is jelen volt, akkor a legsúlyosabb állapotú területet dolgoztuk fel. Az invazív daganatos minták közül kizárásra kerültek az előzetes kemo- és/ vagy sugárkezelésen részt vett betegek mintái.

Kötelező volt a beteg életkorának, a szövettani mintavétel időpontjának és a diagnózisnak a megadása.

Mindezek alapján a mintákat 2 csoportba válogattuk szét. A teljes beválogatott csoportba (*Total enrolled cohort*) tartoztak azok a minták, ahol a beküldött minta mérete ( $\leq 2$ cm az átmérő és  $\geq 2$ mm a vastagság), valamint beágyazása megfelelő volt.

A szövettanilag elfogadott csoportba (*Histologically-eligible cohort*) soroltuk azokat a mintákat, amelyeknél a szövettan által súlyossági fokot, a sejtek DNS elemzése is igazolta. Ha az elutasított minták száma elérte az 5 %-ot, újabb mintákat kértünk az adott országtól.

Amennyiben a szövettani diagnózis megerősítést nyert, a mintát HPV DNS analízisnek vetettük alá és a HPV DNS pozitív eseteket (HPV+) a HPV + csoportba soroltuk.

A HPV DNS elemzéshez SPF<sub>10</sub>-DEIA/LiPA<sub>25</sub>-PCR system (SPF<sub>10</sub>-LiPA<sub>25</sub>) (version 1, Labo Biomedical Products, Rijswijk, Netherlands, based on licensed Innogenetics technology) (52,53). eljárást alkalmaztuk, amely lényege, hogy a sejtnyugtalanságot hordozó szövetrészből törzsspecifikus (type-assignment) HPV DNS meghatározást tudtunk végezni. Az eljárás alkalmas arra, hogy 14 magas kockázatú (HR-HPV) (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68/73) és 11 alacsony kockázatú (LR) (6/11/34/40/42/43/44/53/54/70/74) törzset megkülönböztessünk egymástól (53).

### *Statisztikai elemzés*

Az elemzést a HPV+ csoportnál kezdtük és a HPV törzs specifikus megoszlásának kiszámításában a különböző szövettani minták és országok esetében a 95 % CIs (Clopper-Pearson method) analízist alkalmaztuk. Az egyedi HPV törzs meghatározásnál a Cochran Q tesztet alkalmaztuk, ahol a nullhipotézisként az adott országon belül a HPV prevalenciát homológoknak (max. 5 %-os eltérés) tekintettük.

Az életkori felosztásban a CIN3-ICC és az AIS-ADC csoportokat összehasonlítva a különböző HPV törzseket vizsgálva a “két-utas” ANOVA analízist alkalmaztuk, ahol inputként a szövettani diagnózist, a HPV törzset és az interakció idejét tápláltuk be. Minden statisztikai elemzéshez a SAS szoftvert használtuk (version 9.1).

### **3.2 Beteganyag és módszer 2.**

Második klinikai vizsgálatunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a HPV DNS meghatározás befolyásolhatja-e a méhnyakon végzett műtéti beavatkozások számát.

A retrospektív vizsgálatunkban 2008 márciustól 2010 augusztusig elvégzett 438 konizációs minták feldolgozását végeztük. A legtöbb esetben citológiai eltérés miatt történt a méhnyak hurokkimetszése. A kúpkimetszést minden esetben nagyfrekvenciás rádióhullámú eszközzel ( LLETZ) végeztük.

A műtét helyi érzéstelenítésben, egynapos sebészeti beavatkozásként történt, amely során az egyszeri kimetszés során nyert szövettani mintát 10%-os formalin oldatba fixáltuk. A kimetszés előtt HPV mintavétel történt mind a nyakcsatornából, mind a portio felszínéről. HPV mintavevő szettként a Spectrum HPV Detection Kit-et használtuk, amely nemzetközileg elfogadott. A nyert mintákat a PreservCyt mediumban szállítottuk HPV DNS elemzésre. A HPV DNS meghatározás PCR eljárással történt, amely során 14 magas kockázatú (HR-HPV) és 2 alacsony kockázatú (LR-HPV) HPV törzs kimutatására nyílt lehetőség.

A szövettani feldolgozás ezzel párhuzamosan, de egymástól függetlenül történt.

A formalinban fixált mintákat felszeletelték és paraffinba ágyazva haematoxillin-eosinnal megfestették. Ezt követően kerültek szövettani feldolgozásra.



A betegeket kódszámokkal láttuk el és a vizsgálat végén párosítottuk a HPV DNS és konizáció szövettani eredményét.

Célunk, hogy elemezzük a rekonizáció során levett HPV DNS és a rekonizáció során kapott szövettani eredmény közötti kapcsolatot, az életkori felosztást is figyelembe véve. A rekonizáció indikációja megfelelt a magyar és nemzetközi protokolloknak, azaz minden CIN2/3 esetről, ahol a sebészi szél pozitívnak lett értékelve a szövettani feldolgozás során. Enyhe fokú szövettani eltérés (CIN1) esetén mindenkor konzervatív megoldást választottunk, függetlenül a sebészi szélről.

A második konizáció előtt minden esetben HPV DNS meghatározásra mintavétel történt a műtéti területről.

Az adatok statisztikai elemzését Chi-square teszt szerint végeztük, ahol a szignifikanciát P érték  $<0.05$  értékben határoztuk meg.

## **4. Eredmények**

### **4.1 Eredmények 1.**

A szövettanilag elfogadott (*Histologically-eligible cohorts*) csoportba 6265 mintából 3103 minta a HG-CIN és 3162 minta az ICC csoportba került. A HG-CIN csoportban a különböző súlyosságú eltérések megoszlása a következőképpen alakult: CIN3, CIN2, CIN2/3, AIS és "egyéb eltérés" -73.6%, 15.3%, 9.4%, 0.7% és 0.9% -ban fordult elő. Az ICC csoportban ez az eloszlás így nézett ki: SCC, ADC és "egyéb eltérés"- 77.7%, 13.4% és 8.9%-ban fordult elő.(3. Táblázat)

A nők életkori megoszlása a két csoportban jól tükrözte a már ismert tény, hogy a HG-CIN csoportban az életkor főleg 26-30 év, és az életkor előrehaladtával csökkent az rákmegelőző állapotok esetszáma. Ezzel ellentétben az ICC csoportban az életkor növekedésével az invazív betegség esetszáma emelkedett. (1. ábra). A HG-CIN csoportban az átlagéletkor 34 év (18-86 év), amely súlyossági fok szerinti bontásban: 34 év (18-86) CIN3-ban, 33 év (19-84) a CIN2-ben, 36 év (19-77) a CIN2/3-ban és 35 év (22-55) az AIS-ban.

Az ICC csoportban az átlagéletkort magasabbnak találtuk, azaz 49 év volt (19-99 év), szövettani bontásban pedig: 50 év (19-99) SCC-ban és 45 év (22-90) az ADC-ban (3. Táblázat).

A HPV fertőzést vizsgálva mintáinkban a HG-CIN csoport 1.5 %-ában, az ICC csoport 8.1 %-ában HPV fertőzést nem találtunk. A HPV negatív (HPV-) ICC minták az idősebb életkorú nőkből származtak, 61 év feletti aránya 45.6 %-ot tett ki. (1. ábra)

Többes HPV fertőzést találtunk a HG-CIN esetek 17.1 %-ában, az ICC esetek 4.4 %-ában.

A többes HPV fertőzés az életkor előrehaladtával csökkent. (1. ábra)

A HPV+ csoportban 3057 (98.5%) minta a HG-CIN csoportba és 2903 (91.8%) minta az ICC csoportba tartozott. Az egytörzshöz kötött HPV fertőzést a HG-CIN csoportban 2445 (80%) esetben, míg az ICC csoportban 2715 (93.5%) esetben találtunk.

A HPV törzsspecifikus megoszlása a HG-CIN csoportban: HPV16 (59.9%), HPV33 (10.5%), HPV31 (9.0%), HPV52 (3.9%) és HPV18 (3.6%).

Az ICC csoportban az egytörzshöz kötött HPV fertőzés esetén a következő HPV megoszlást találtuk: HPV16 (63.3%), HPV18 (15.2%), HPV45 (5.3%), HPV33 (4.6%) és HPV31 (3.7%).

Az alacsony kockázatú HPV (LR-HPV) törzsek is kimutathatóak voltak mind a HG-CIN, mind az ICC mintákban, azonban egyik esetben sem érték el az 1 %-ot. (HG-CIN esetében 0.65 %, az ICC csoportban 0.73 %)

Minden országban a HPV 16 bizonyult a leggyakoribb vírustörzsnek, akár a HG-CIN, akár a ICC csoportot vizsgáltuk az egytörzshöz kötött HPV fertőzések esetén. Az országonkénti HPV 16 prevalencia különbözött, és széles határok között mozgott. Míg Norvégiában 47.1 %, addig Észtországban 71.9 %-ban találtunk HPV 16 fertőzést a HG-CIN-ben.

Az ICC csoportban Norvégiában találtuk a legalacsonyabb prevalenciát 54.4 %-ban, míg Lengyelországban volt a legmagasabb a HPV 16 előfordulási arány, 72.8 %-kal.

Ha életkor szerinti felosztásban vizsgáltuk meg a HPV + mintákat, kiderült, hogy a HPV16/ 31/33 törzsek életkor előrehaladtával - egyben a sejtnyugtalanóság súlyosbodásával –a prevalenciájuk emelkedik. (3.Táblázat)

Ezzel ellentétben a HPV 18 + HG-CIN (31-35 év között a prevalencia: 24.4%) és az ICC (51-60 év között a prevalencia 19.3%) mintákban nem volt jelentős

különbség az előfordulásban, amely bizonyítja, hogy a HPV 18 által indukált sejteltérések lefolyása gyors, szemben a HPV16/31/33-hoz kapcsolt folyamatoknál. A HPV 18 + esetekhez hasonló megállapításra jutottunk a HPV 45 + minták esetében. (26-30 év (22.2%) a HG-CIN esetekben ; 51-60 év (20.4%) az ICC esetekben)

A HG-CIN csoportban 534 minta esetében többes HPV fertőzést igazoltunk, amely törzs szerinti megoszlása a következő volt: HPV16 (59.9% [55.6-64.1]), HPV31 (26.0% [22.4-30.0]), HPV52 (23.4% [19.9-27.2]), HPV33 (18.0% [14.8-21.5]), HPV51 (15.0% [12.1-18.3]) és HPV18 (14.2% [11.4-17.5]).

Az ICC csoportban 138 mintában igazoltunk daganathoz köthető többes HPV fertőzést, ahol szemben a HG-CIN csoporttal a következő gyakorisági sorrendet tudtuk felállítani: HPV16 (52.9% [44.4-61.4]), HPV18 (26.8% [19.6-35.0]), HPV52 (21.0% [14.5-28.8]), HPV31 (19.6% [13.3-27.2]), HPV45 (18.8% [12.7-26.4]) és HPV33 (17.4% [11.5-24.8])..

Azon 8 ország elemzése során, amely mind a HERACLES, mind a SCALE vizsgálathoz tudott mintát szolgáltatni, a HPV+ sejteltérések törzsspecifikus progressziójáról kaptunk képet. A szövettanilag elfogadott csoportban 1923 HG-CIN esetet és 2138 ICC mintát dolgoztunk fel. A demográfia és a klinikai karakter is megegyezett az egész minta adataival. Ebben a válogatott populációban is HPV előfordulási arány megegyezett az egész mintáéval, akár a HG-CIN, akár az ICC csoportot vizsgáltuk. (2.Táblázat)

Az egytörzshöz kötött HPV fertőzések esetén az ICC/HG-CIN esetekben a HPV fertőzések prevalenciája változó képet mutatott. HPV39/18/45 fertőzések 4.8/3.5/2.5-szer gyakrabban fordultak elő az ICC esetekben, mint a HG-CIN mintákban. A HPV16 előfordulási arány megegyezett a két csoportban, míg a HPV31/33/35/52 infekciók 0.4/0.4/0.5/0.5-ször ritkábban fordultak elő az ICC, mint a HG-CIN csoportban (4. Táblázat).

Az életkori megoszlás tekintetében hasonló eredményt kaptunk a korábbiakban már említettekhez. A CIN3 diagnózist fiatalabb életkorban találtunk, ha HPV16 (34év), HPV31 (33év) és HPV33 (35év) fertőzést igazoltunk, szemben a HPV 18 (38év) és HPV 45 (42év)-höz köthető fertőzések esetén.

Ezzel szemben laphámrákot fiatalabb életkorban diagnosztizáltunk a HPV16 (49év), HPV18 (47év), vagy HPV45 (43év) fertőzött mintákban a HPV31, HPV33 vagy "egyéb" HPV törzshöz köthető mintákhoz képest. (2. ábra)

Az életkori különbség a CIN3 az ICC között statisztikailag kisebb volt a HPV 18 (9 év) és HPV 45 (1év) pozitív esetekben, szemben a HPV31 (23év), HPV33 (20év) és az "egyéb" (17év) (p-values of <0.001, 0.001 és 0.011) HPV törzsköz köthető fertőzéshez képest. Az AIS és ADC közötti életkori különbség a HPV 18 (6 év) pozitív mintákban kevesebb volt, mint a HPV 16 (13 év) pozitív mintákban, de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. ( $p = 0.162$ ) (2. ábra).

## **4.2 Eredmények 2.**

A második klinikai során a következő eredményeket kaptuk.

Rekonizáció történt 119 (119/468, azaz 27,2 %) esetben.

A rekonizáció indikációját minden esetben a pozitív sebészi szél képezte. Az ismételt kimetszést 8 héttel az első hurokkimetszés után végeztük. A betegek átlagéletkora 34.7 év (22 év-65 év) volt. Az átlagéletkornak megfelelően a pácienseket 35 év alatti (43.7%) és feletti (56.3%) életkori csoportokba soroltuk.

A feldolgozás során 90 esetben (90/119, azaz 75.6%) nem igazolt a szövettan visszamaradt sejtnyugtalanúságot a korábbi pozitív sebészi szél ellenére sem.

Ebben a csoportban 77 esetben HPV negatív (HPV-) lett a DNS elemzés eredménye. A fennmaradt 13 esetben HPV pozitívást igazolt a minta, de

mindössze 3 esetben igazoltuk ugyanazt a vírustörzset, mint amit az első konizáció során nyertünk.

Tehát a 13 minta döntő többségében (10/13) eltérő vírustörzset mutatott ki a rekonizáció során nyert minta HPV DNS analízise az első konizáció során nyert mintában igazolthoz képest, bizonyítván a korábban kimutatott HPV törzs által indukált tartós fertőzés megszűnését. (5. Táblázat)

Tanulmányunkban 29 betegnél (29/119, azaz 25,4 %), ahol igazoltuk a reziduális szövettani eltérést a rekonizáció során, a HPV DNS 100 %-ban pozitívnak bizonyult.

Ahol a szövettan fennmaradt HG-CIN állapotot (62%-ban) igazolt, ott a konizációk során levett HPV DNS teszt azonos HPV törzset igazolt.(6. Táblázat)

Ahol a rekonizáció szövettani mintája enyhe fokú méhnyak eltérést (38%-ban) igazolt, ott a rekonizáció során nyert HPV DNS minta új HPV törzset mutatott ki.

Az elemzés során a HPV16/31/33 törzsek gyakori előfordulási arányát tapasztaltuk a rákmegelőző állapotokban.

Az életkori elemzés során azt tapasztaltuk, hogy az életkor nem prognosztikai faktor a visszamaradt sejteltérés megítélésében. (7.Táblázat)

## **5. Összefoglalás**

HPV pozitív volt a minta 98.5 %-ban a HG-CIN, és 91.8 %-ban az ICC esetekben. A leggyakoribb HPV törzsek sorrend szerint a következőképpen fordultak elő a HG-CIN esetekben: HPV16/33/31 (59.9%/10.5%/9.0%), és az ICC esetekben: HPV16/18/48 (63.3%/15.2%/5.3%).

Jelentős különbséget találtunk a HPV törzsek megoszlásában a laphámrák és az adenocarcinómák között. Az első esetben a HPV16/18/33 (66.2%/10.8%/5.3%), addig a mirigyhám rákok esetében HPV16/18/45 (54.2%/40.4%/8.3%).

Arra is rávilágítottunk, hogy a HPV16/18/45 (1.1/3.5/2.5-ször) magasabb arányban volt kimutatható az ICC esetekben, mint a HG-CIN igazolt eseteiben.

Európában a HPV16 fertőzés dominál mind a HG-CIN, mind az ICC esetekben. A HPV18/45 fertőzéshez kapcsolt ICC esetek fiatalabb életkorban fordultak elő, mint más HR-HPV-hez köthető ICC esetek. A HPV18/45 infekcióhoz kapcsolt ICC esetek nagyobb frekvenciával fordultak elő, mint az ugyanezen vírustörzsekhez kapcsolt HG-CIN esetek, és az életkori különbség jelentősebb alacsonyabb volt a két csoport esetei között, mint más HR-HPV fertőzéshez köthető betegségek esetén.

A HPV18/45-höz köthető adenocarcinómák száma magasabb volt, mint az ugyanezen vírustörzsekhez köthető laphámrákoké, amely arra hívja fel a figyelmet, hogy a HPV16-hoz köthető fertőzésekhez képest más a célsejt.

A pozitív sebészi szél eddig egyértelműen újbóli kúpkimetszést indokolt a súlyos fokú rákmegelőző állapotok esetén.

Vizsgálatunkban azonban igazoltuk, hogy az újbóli HPV DNS meghatározás jelentős befolyásolhatja a terápiás döntésünket. Amennyiben a második HPV teszt HR-HPV fertőzést nem igazolt, a rekonizáció elvégzése nem javasolt, mert a visszamaradt súlyosfokú szöveti eltérés valószínűsége minimális (34). Amennyiben az ismételt HPV DNS teszt ugyanazt a vírustörzset igazolta, akkor az újbóli kúpkimetszés indokolt, mert a visszamaradt szöveti eltérés súlyos fokát találtuk. A törzsspecifikus HPV meghatározás ebben a vizsgálatban is nagy jelentőséggel bír. Amennyiben a pozitív sebészi szél mellett a második HPV teszt során kimutatott HR-HPV törzs nem volt azonos az első konizáció előtt levett HR-HPV törzssel, akkor az ismételt kúpkimetszés elvégzése megkérdőjelezhető, mert ha maradt is vissza kóros szövet, annak foka enyhébb volt, mint amit az első hurokkimetszés során nyertünk.

A két klinikai vizsgálatunk során nyert megfigyeléseink alapján fontosnak tartjuk a HPV DNS törzsspecifikus meghatározását és a méhnyakszűrési programba való beillesztését, mert mind a terápia, mind a nyomon követés szempontjából jelentős prognosztikai képességgel bír.



## **6.Következtetések**

A klinikai vizsgálatunk célja az volt, hogy készítsünk egy európai térképet a HPV fertőzés előfordulásáról a súlyos fokú rákmegelőző állapotokban és az invazív méhnyakrákban. A 17 ország, több mint 6000 szövettani mintáinak egy egységesített és validált feldolgozása újdonságnak tekinthető Európában. A HPV törzsspecifikus meghatározásához meta analitikus módszert alkalmazva kontrolláltuk az országok közötti heterogenitást. Újdonságot hozott a korábbi vizsgálatokhoz képest az életkori felosztásban történt HPV törzsspecifikus elemzés a különböző csoportokban.

Más klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan, mi is a HPV 16 törzset találtuk a leggyakoribb vírustörzsnek akár a HG-CIN, akár az ICC csoportot elemeztük, bármely ország mintáinak feldolgozásakor.

Az országok közötti HPV16 előfordulási eltérés az átszűrtség és a szűrési eljárások közötti különbségben keresendők.

A HPV 16 mellett Európában a HPV 18/45/39/59/68 törzseket gyakrabban diagnosztizáltuk az ICC csoportban, míg a HPV31/33/35/51/52/58/66 törzsek a HG-CIN csoportban kerültek gyakrabban kimutatásra.

Ez a felfedezés korrelált azokkal a klinikai tanulmányokkal, ahol a HPV fertőzéshez köthető méhnyakrák törzsspecifikus elemzését végezték (55,56).

Vizsgálatunk céljaként tűztük ki, hogy a meghatározzuk törzsspecifikusan a HPV megoszlást a HG-CIN és az ICC csoportban és összehasonlítsuk egymással a két csoportot. Az egytörzshöz kötött HPV fertőzések esetén az előfordulási arány a HPV18/45/39 törzsek esetében nagyobb volt, mint 1 az ICC:HG-CIN összehasonlításban. Ez a megfigyelés felhívja a figyelmet a fent említett

vírústörzseknek fokozott daganatkeltő képességére, főleg az adenocarcinomák eseteiben, ahol a hagyományos sejtkenet mintavétel szenzitivitása alacsony, valamint a mirigyhámrák rákmegelőző állapotának kimutatása nehéz. Ezzel szemben a HPV31/33/35/52 törzsek előfordulási aránya kevesebb, mint 1 az ICC:HG-CIN összehasonlításban, amely rávilágított e törzsek daganatképződésben betöltött szerepére.

Azon felül, hogy elemeztük a HPV törzsek megoszlását a HG-CIN és ICC csoport között, életkori felosztásban is vizsgáltuk a HPV előfordulást a két csoportban. Ez az elemzés új eredményeket mutatott ki az európai populáció vizsgálatában. Rávilágított a HPV16/18/45 vírusfertőzéshez kapcsolt méhnyak eltérések fiatalabb életkorban való megjelenésére, valamint a rákmegelőző állapot invazív folyamatba való átmenetének gyorsabb progressziójára.

Az eredményekből kiderült, hogy szemben más HPV törzsekkel a HPV 18/45 pozitív esetekben az életkori különbség a HG-CIN és az ICC csoportban nagyon alacsony volt, bizonyítván, hogy a folyamat progressziója gyors.

Ezzel kapcsolatban egy érdekes megfigyelésre tettünk szert, mégpedig hogy HPV45-höz kapcsolt adenocarcinoma in situ esetet nem detektáltunk, annak ellenére, hogy HPV45 pozitív adenocarcinomát több esetben is igazoltunk. Ez a megfigyelés alátámasztja a más tanulmányokban megfigyelt tényt, hogy a HPV18/45 törzs által okozott fertőzés, más HPV törzshöz kötött fertőzéshez képest, magasabb fokú kromoszóma instabilitást eredményez (57,58,59).

Megfigyelésünk szerint a HPV megoszlásban életkori felosztás szerint jelentős különbségek vannak.

A HPV18/45/39 vírustörzsek eltérő "viselkedéssel", carcinogenetikus képességgel rendelkeznek, más, akár a HPV16, akár egyéb HPV törzssel összehasonlítva. A HPV18/45/39 törzsek okozta HG-CIN esetek későbbi életkorban mutathatók ki, mint más HPV törzshöz köthető rákmegelőző állapotban. A HPV18/45/39 fertőzéshez köthető ICC esetekben az életkor

nagyon közel volt az ugyanezen törzsekhez kapcsolt HG-CIN csoportban kimutattakhoz.

Összehasonlítva a HPV31/33 vírustörzshöz kapcsolt HG-CIN és ICC esetekkel, ahol az életkor jelentős eltérést mutatott, és a prevalencia a betegség súlyosbodásával csökkent.

A kutatásunk unikumának hoznám fel, hogy egy olyan nagy beteganyagot feldolgozó, egységesített szempont szerint elemző, egész Európát felölelő klinikai vizsgálat, amely útmutatóként szolgálhat a méhnyak eltérések korszerűbb kiszűrésében és a betegség nyomon követésében. Annak ellenére egységesíteni tudtuk a szövettani minták HPV meghatározását, hogy a különböző országokban más a méhnyakszűrési program. A klinikai vizsgálatunkban nem szerepel kontroll csoportként a normál citológiájú populáció, de a nagy esetszámnak köszönhetően pontos adatokat kaptunk a HPV törzsek dysplasia szerinti megoszlásáról, és az életkori felosztás lehetőséget teremtett, hogy törzsspecifikusan kimutassuk a méhnyak betegség időbeli progresszióját. A vizsgálatunk gyenge pontjának tekinthető, hogy a ritka HPV törzshez köthető sejtnyugtalanyságról, a kevés esetszám miatt, csak limitált eredményt tudunk szolgáltatni széles konfidencia intervallumon belül.

A betegség progressziós időtartamának pontos megítélése miatt a szövettanilag egységesen CIN1 –nek véleményezett eseteket kihagytuk a vizsgálatból.

Mint ahogy a másik klinikai vizsgálatunkból is a szövettanilag CIN1-nek diagnosztizált eseteknél is a nyomon követést választottuk a sebészi szél állapotától függetlenül. Az elmúlt években több tanulmány is foglalkozott a rákmegelőző állapotok kialakulásának kockázati tényezőivel (60,61).

Kapcsolatot találtunk a pozitív sebészi szél, a kezelési utáni pozitív HPV DNS és a visszamaradt szövettani eltérés között.

Más szerzők is igazolták a pozitív sebészi szél és a pozitív HPV DNS teszt közötti szoros korrelációt a visszamaradt súlyos fokú szövettani eltérés előrejelzésében.

Klinikai vizsgálatunkban a pozitív sebészi szél esetén rekonizációra küldött betegeknél a második konizáció előtt levett HPV DNS állapot jó prediktív faktornak bizonyult a lehetségesen visszamaradt rákmegelőző állapot megítélésben.

A mi klinikai vizsgálatunkban azonfelül, hogy igazoltuk HPV DNS pozitivitás esetén a visszamaradt szövettani eltérést, azt is sikerült kimutatni, hogy a törzsspecifikus HPV meghatározás a szövettani eltérés súlyossági fokának kimutatására is alkalmas.

Ez a megfigyelés jól korrelál az európai, nagy epidemiológiai vizsgálatunkkal, ahol a törzsspecifikus HPV által okozott rákmegelőző állapot progresszióját tudtuk nyomon követni.

Azt is igazolni tudtuk a második vizsgálatunkban, hogy az ismételt HPV teszt negativitás esetén nem találtunk visszamaradt súlyos fokú szövettani eltérést.

Ez a megfigyelés jelentős előrelépést jelenthet a pozitív sebészi szélű kúpkimetszésen átesett betegek tovább kezelési stratégiájának megválasztásában.

Az újbóli kúpkimetszések jelentős kockázattal bírnak a vetelés és a koraszülés tekintetében.

Tanulmányunkban igazoltuk, hogy a második (pre-rekonizációs) HPV teszt érzékenysége a súlyos fokú visszamaradt sejteltérés megítélésében 94%-nak bizonyult.

A második HPV teszt negatív prediktív értéke a visszamaradt súlyos fokú szöveti eltérés jóslásában pedig 100%-nak bizonyult.

Az életkori felosztás tekintetében, ellentétben más szerzőkkel, nem tudtunk különbséget tenni a 35 év alatti vagy feletti nők között. Mi nem találtuk az idősebb életkort kórjelző faktornak a visszamaradt sejtnyugtalanság megítélésben.

Következtetesképpen azt mondhatjuk, hogy minden olyan esetben, ahol a kúpkimetszés során nyert szövettani minta pozitív sebészi széllal bírt, a konizáció előtt és a konizáció után levett HPV DNS teszt eredmények összehasonlítása döntően befolyásolja egy újabb kúpkimetszés indikációját.

Csak azokban az esetekben javasoljuk az ismételt konizáció elvégzését, ahol fennmaradt magas kockázatú HPV fertőzést igazolunk a második HPV teszt során.

Egyértelműen bizonyítást nyert, hogy ha a második HPV teszt során vírust nem tudtunk kimutatni, ott nem javasolt a rekonizáció elvégzése, mert visszamaradt súlyos fokú méhnyak eltérés nem igazolódott.

A megfigyelésünk során nyert tapasztalatok alapján, amelyek segítségével lehetnek minden gyakorló nőgyógyásznak, fontos megjegyezni, hogy a súlyos fokú sejteltérés miatt kezelt betegeket 10 éven keresztül rendszeresen nyomon kell követni, mert egy brit tanulmányból kiderült, hogy a kezelést követő 8 év alatt ötször magasabb a méhnyakrák kialakulási kockázat, mint a normál populációban (62). A klinikai vizsgálatainkban igazoltuk, hogy a rákmegelőző állapotok (CIN2/3) a fogamzóképes korban kerülnek felfedezésre, ezért döntő fontosságúnak érezzük, hogy a konizáció és az esetleges rekonizációk indikációja szigorú kritériumok által legyenek meghatározva.

## **7. Köszönetnyilvánítás**

Szeretném köszönetemet kifejezni dr. Szabó István Emeritus Professor Úrnak, aki lehetőséget teremtett PhD munkámhoz.

Köszönettel tartozom dr. Gőcze Péter Professor Úrnak, témavezetőmnek, aki végig segítette és támogatta a PhD munkámat.

Szívből köszönöm osztályvezetőmnek dr. Med. Habil. Siklós Pálnak, aki mindvégig bátorított és baráti tanácsokkal látott el munkám alatt.

Hálás vagyok Prof.,dr. Bősze Péternek, dr. Babarczi Editnek, dr. Hazslinszky Péternek, dr. Jenei Csabának a közös kutatásokban nyújtott szakmai segítségért.

Köszönettel tartozom az osztályon dolgozó orvos kollégáknak és szakdolgozóknak a munkámban nyújtott segítségükért.

Köszönöm Zsigmond Krisztinának és dr. Kovács Józsefnek, hogy a HPV kutatásomban baráti és szakmai segítséget nyújtottak.

Végül, de nem utolsó sorban, nagyon hálás vagyok feleségemnek és gyermekeimnek, hogy mindig és minden nehézségben mellettem álltak.

## **8. Irodalom:**

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J.Pathol.* 1999; 189:9-12
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003; 348:518-27
3. Divison of Cancer Prevention and Control, National Center for Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. *Cervical Cancer Atlanta, GA:2011* Available at <http://www.cdc.gov/cancer/cervical/Accessed> October 21,2011
4. Spence AR ,Goggin P, Franco EL,: Process of care failures in invasive cervical cancer:systematic review and meta-analysis.*Prev.Med.* 2007;45:93-106
5. Stanley M.: Immun response to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24S1:16-22.
6. zur Hausen H, de Villiers EM, Gissmann L.: Papillomavirus infection and human genital cancer. *Gynecol Oncol* 1981;12:S124-128.
7. Da Silva DM, Eiben GL, Fausch SC, Wakabayashi MT, Rudolf MP, Velders MP, Kast WM.Da Cervical cancer vaccines: emerging concept and development. *J Cell Pathol* 2001;186:169-182
8. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999;318(7193):1244–5.
- 9.BulkmansNW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ,Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92(9):1800–2.
10. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.* 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2004

11. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621–632.
12. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1157–1164.
13. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(5):397–402.
14. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol*. 1998;91(6):973–976.
15. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, Herrero R, Alfaro M, Bratti MC, Hildesheim A, Lorincz AT, Greenberg MD, Morales J, Schiffman M. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer*. 1999;87(2):48–55.
16. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, Gilham C, Baysson H, Roberts C, Dowie R, Desai M, Mather J, Bailey A, Turner A, Moss S, Peto J. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):672–682.
17. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810–819.
18. Bősze P. A méhnyakrák szűrése és megelőzése: hagyomány és új irányzatok. *Nőgyógy Onkol* 2008;13:10-30
19. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):346–355.



20. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(16):1757–1764.
21. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7609):28–31.
22. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med* 2005;353(20):2158–68.
23. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):167–77.
24. Bősze P, Szirtes I, Babarczy E, Kulka J. A kolposzkópia alapjai (2.rész) *Nőgyógy Onkol* 2012;15:87-103
25. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJ. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. *Vaccine* 26S (2008) K29–K41
26. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 2002;288(14):1749-57.
27. Sherman ME, Schiffman M, Cox JT; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(2):102-7.
28. Ronco G, Cuzick J, Segnan N, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, Dalla Palma P, Del Mistro A, Gillio-Tos A, Giubilato P, Naldoni C, Polla E, Iossa A, Zorzi M, Confortini M, Giorgi-Rossi P; NTCC working group. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43(3):476–80.

29. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871–6.
30. Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R, Soutter WP. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology-Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008;122(10):2294–300.
31. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Abstract 1508. June 6, 2011
32. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006;98:303-315.
33. P.L.Stern, H.C. Kitchener. Vaccines for the Prevention of cervical Cancer 2008 OOL ISBN 978-0-19-954345-8
34. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489–498.
35. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):908–914.
36. Hernádi Z, Szőke K, Sápy T, Krasznai ZT, Soós Gy, Veress Gy, Gergely L, Kónya J. Role of human papillomavirus (HPV) testing in the follow-up of patients after treatment for cervical precancerous lesions. *Eur J Obstet Gynecol* 2005;118:229-234
37. Hernádi Z. A HPV-meghatározás ASCUS/LSIL kenetek értékelésében és a cervicalis intraepithelialis neoplasia kimetszését követően. *Nőgyógyászati Onkológia* 2007;12:115-118
38. Kreimer AR, Katki HA, Schiffman M, Wheeler CM, Castle PE; ASCUS-LSIL Triage Study Group. Viral determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(1):11–16.

39. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999;354(9172):20-5.
40. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhello B, Giraldo S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(3):249–257.
41. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, Ratnam S, Coutlée F, Franco EL; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papilloma-virus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1579–1588.
42. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337:a1754.
43. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, Mahe C, Muwonge R, Seigneurin D, Somanathan T, Roy C, Kelkar R, Chinoy R, Dinshaw K, Mandal R, Amin G, Goswami S, Pal S, Patil S, Dhakad N, Frappart L, Fontaniere B. Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplasia: results from a multicenter study in India. *Int J Cancer*. 2004;112(2):341-7.
44. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Schiffman M. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: a 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(1):46–52.
45. Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, Suntum M, Bock JE, Poll PA, Meijer CJ. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325(7364):572.

46. Bulkman NW, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Meijer CJ. Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br J Cancer* 2005;92(9):1800–2.
47. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S, Voorhorst FJ, Verheijen RH, van Groningen K, Boon ME, Ruitinga W, van Ballegooijen M, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007 ;370(9601):1764-72.
48. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgren K, Rådberg T, Strander B, Johansson B, Forslund O, Hansson BG, Rylander E, Dillner J. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1589-97.
49. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, Ghiringhella B, Giraldo S, Gillio-Tos A, De Marco L, Naldoni C, Pierotti P, Rizzolo R, Schincaglia P, Zorzi M, Zappa M, Segnan N, Cuzick J; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. et al.: Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;(3):249-57. Epub 2010 Jan 18.
50. Berkhof J, Coupé VM, Bogaards JA, van Kemenade FJ, Helmerhorst TJ, Snijders PJ, Meijer CJ. The health and economic effects of HPV DNA screening in The Netherlands. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2147-58.
51. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20.
52. Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, Berkhof J, Rozendaal L, Spruyt JW, Voorhorst F, Beliën JA, Babovic M, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1040. doi: 10.1136/bmj.c1040.

53. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J.: Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968. doi: 10.1136/bmj.b2968.

54. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516-42

55. van Doorn L-J, Molijn A, Kleter B, Quint W, Colau B. Highly effective detection of human papillomavirus 16 and 18 DNA by a testing algorithm combining broad-spectrum and type-specific PCR. *J Clin Microbiol* 2006;44:3292–8.

56. Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, Molijn A, Sastrowijoto S, Schegget J, Lindeman J, Harmsel B, Burger M, Quint W. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999;37:2508–17

57. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menéndez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andújar M, Castellsagué X, Sánchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Muñoz N, Bosch FX; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56.

58. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford G. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621–32.

59. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191–99.

60. Johnson N, Khalili M, Hirschowitz L, Ralli F, Porter R.: Predicting residual disease after excision of cervical dysplasia. *BJOG* 2003;110:952-5.

61. Bollen LJ, Tjong-A-Hung SP, van der Velden J, Mol BW, ten Kate FW, ter Schegget J, Bleker OP. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol.* 1999;72(2):199-201.

62. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80 *J Clin Pathol.* 2000;53(3):191-6.

## **9. Saját irodalom és közlések:**

1. Csermely Gy., **Koiss R.**, Ungár L., Marcsek Z.: Az onkogén humán papillomavírus (HPV)-törzsek kimutatásának klinikai jelentősége HPV fertőzöttséget igazoló citológiai leletek esetén. *Magyar Nőorvosok Lapja* 61,305-310(1998)
2. **Koiss R.**: Gólyaeltérítés. Recept nélkül c., III évfolyam 10. szám 6-7.(1998)
3. **Koiss R.**: A Közép-Kelet Európai Rákgenetikai Kongresszus Összefoglalója. *Nőgyógyászati Onkológia* 2000; 5:177-180
4. Ésik O., **Koiss R.**, Kneffel P., et al.: Műtét előtti, kizárólagos üregi sugárkezelés méhnyak-és méhtestrákos kórképekben: bizonyítékok és nemzetközi szakértői vélemények. *Nőgyógyászati Onkológia* 2005;10:168-172
5. **Koiss R.**: Méhnyakrák elleni védőoltás. *Praxis*, 2006. 15 évf.6.szám: 65-67

6. **Koiss R.**: A méhnyakrák megelőzésének új lehetősége vakcinációval. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia XIII. évf 1.suppl. 2006. október
7. **Koiss R.**: HPV és a méhnyakrák kapcsolata. Hippocrates. 2007;9:47-50.
8. **Koiss R.**: A méhnyakrák elleni védőoltással kapcsolatos gyakorlati kérdések MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM Supplementum 2008/2. 45-47.
9. **Koiss R.**: A méhnyakrák és a száj-,garatrák gyakorisága a HPV-fertőzés tükrében. Nőgyógyászati Onkológia 2008;13:135-137
10. Patyánik M., Nemeskéri C, Póti Z, Sinkó D, Pesznyák C, Király R, **Koiss R.**, Mayer A.: Concomitant radiochemotherapy of cervical cancer: is it justified to reduce the dosage of cisplatin? Strahlenther Onkol. 2009 Sep;185(9):582-7. Epub 2009 Sep 12 **IF: 3.776 Hivatkozás: 5**
11. **Koiss R.**, Siklós P.: A HPV és a méhnyakrák kapcsolata. LAM, 2010;20(2):96-102
12. Horányi D., **Koiss R.**, Babarczi E., Siklós P.: Az őrszemnyirokcsomó eltávolításával szerzett tapasztalataink a szeméremtest rosszindulatú daganatainak kezelése során. Magyar Nőorvosok Lapja 2011;74 (2) pp. 34-37
13. Horányi D., **Koiss R.**, Babarczi E., Siklós P.: A petefészek ivarléc-stroma eredetű daganatának kezelésével szerzett tapasztalataink. Nőgyógyászati Onkológia 2011;16:40-42
14. **Koiss R.**: Méhnyakrák prevenció a XXI.században: védőoltás és/vagy szűrés? Medicus Universalis 44: (4)pp. 163-165, 2011.
15. **Koiss R.**: A HPV-teszt fordulópontot jelent a méhnyakrákszűrésében. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 13:(5) pp. 199-201, 2011.
16. Gőcze P., **Koiss R.**, A méhnyakrákszűrés és a HPV-védőoltás helyzete Magyarországon. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle 13:(5) pp. 204-207. 2011

17. **R. Koiss**, E. Babarczy, Cs.Jenei, P. Gőcze, D.Horányi, P. Siklós,: Repeat conisation or HPV test? What should be done if histology of the primary conisation requires second conisation ? Eur. J.Gynaecol. Oncol. 2012;33(2):134-7 **IF:0.633**
18. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, **Koiss R**, O'Leary J, Joura EA, Rosenlund M, Colau B, Schledermann D, Kukk K, Damaskou V, Repanti M, Vladareanu R, Kolomiets L, Savicheva A, Shipitsyna E, Ordi J, Molijn A, Quint W, Raillard A, Rosillon D, De Souza SC, Jenkins D, Holl K; for the HERACLES/SCALE Study Group. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. Int J Cancer. 2012 Jul 3. doi: 10.1002/ijc.27713. **IF: 4.926**

#### **Közlemények-Abstraktok:**

1. Marek E., Gőcze P., Bózsza Sz., Molnár G., Stefanovits Á., Benczik M., **Koiss R**, Gőcze K., Survey of knowledge about the HPV infection and cervical cancer among students and parents in Hungary, Poster in Bridges in Life Sciences US – CEE Regional Networking Meeting IV April 4, 2009 Debrecen, Hungary
2. Marek E., Gőcze P, Bózsza Sz, Molnár G., Stefanovits Á, Benczik M, **Koiss R**, Gőcze K: Survey of knowledge about HPV infection in Hungary. Poster The 25th International Papillomavirus Conference, May 8-14 2009, Malmö, Sweden.
3. C.Jeney;C.Józsza;N.Varga;A.Kovács;J.Mózes;**R.Koiss**: „Evaluation of a new screening biomarker panel”- Poster The 25th International Papillomavirus Conference May 8-14, 2009, Malmö, Sweden
4. C.Jeney;C.Józsza;N.Varga; M.Benczik J.Mózes; **R.Koiss**: „Detection and evaluation of a new screening biomarker panel” Poster, The 26 th IPV Conference, July 05-08, 2010 Montreal, Canada
5. **R.Koiss** T.Wiebren; A.Fiander; O. Reich; B. Kirschner;,, Human papillomavirus type distribution in women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and



invasive cervical cancer in Europa” Poster, The13th biennial meeting of the IGCS, okt. 23-27, 2010 Prague, Czech Republic

6. **Koiss R**, Babarczi E, Jeney C, Gőcze P, Horányi L, Siklós P: Reconisation or repeated HPV test? P6-21 EUROGIN 2011 Lisbon Portugal, 8-11., May, 2011

### **Könyvfejezet:**

**Robert Koiss** (2012). Screening Methods in Prevention of Cervical Cancer, Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - A Clinical Perspective, Davy Vanden Broeck (Ed.), ISBN: 978-953-307-860-1, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/screening-methods-in-prevention-of-cervical-cancer>

### **Előadásaim:**

#### **Angol nyelven tartott előadásaim:**

**R.Koiss:** “ Is there any importance of the detection of “high-risk” HPV types in a gynecology cervical screening program ?” Congress of Hungarian Society for Microbiology 08. 2000.Hungary

**R.Koiss:** “Prevention of ovarian cancer.”.EAGC and III. Congress of Hungarian Assosiation of Gynecologic Oncology, 11. 2001 Hungary

**R Koiss.:** “ Occurance of “ high-risk” HPV types in the specimens of the conisation of patient suffering CIN”. XI. Congress of EAGO, 09.2001. Hungary

**R Koiss:** "What should we do, if the result of the histology indicates reconisation?"  
X.International Workshop on lower genital pathology and HPV disease 2010.05.07.  
Viareggio, Italy

**R.Koiss,** Babarczy E, Jeney Cs, Gőcze P, Horányi D, Siklós P.: „Reconisation or repeated HPV test? What should we do if the histology of the primary conisation requires reconisation? „ 1st EAGC-ESO Congress, 16.May 2010. Hungary

**Magyar nyelven tartott előadásaim ebben a témában:**

**Koiss R.:** „A HPV kimutatás jelentősége napjainkban.” Magyar Kolposzkópos és Méhnyakkórtani Társaság Első Nagygyűlése (2004.11.26. Budapest)

**Koiss R.:** „ A méhnyakrák megelőzése védőoltással.” Szegedi Tudományegyetem ÁOK Családorvosi Tanszék Kötelező Szintentartó Tanfolyam (2006.09.23. Szeged)

**Koiss R.:** „Amire a természet nem volt képes, avagy hogyan véd a HPV elleni védőoltás.” VIII. Antibiotikum Továbbképző Szimpózium (2007.05.10-11 Miskolc)

**Koiss R.:** „Mit tehetünk a vírusfertőzések megelőzése érdekében, különös tekintettel a HPV infekcióra?” SZTE ÁOK 27. Consilium trimestre (2007.09.28. Szeged)

**Koiss R.:** „A méhnyakrák megelőzésének új generációja, avagy HPV elleni vakcináció.” Magyar Nőorvos Társaság Dél-Magyarországi és Közép-Magyarországi Szekciójának közös Kongresszusa (2007.10.12-13. Kecskemét)

**Koiss R.:** „Cervarix: hosszútávú védettség a méhnyakrák ellen.” XI.Budapesti Gyermekgyógyászati Továbbképző Tanfolyam (2008.03.07-08. Budapest)

**Koiss R.:** „ A HPV elleni vakcináció gyakorlati kérdései.” Magyar Nőorvos Társaság Gyermeknőgyógyász Szekció XXVIII.Kongresszusa (2008.04.18-19 Debrecen)

**Koiss R.:** „Cervarix: Hosszútávú, biztos védettség a méhnyakrák ellen.” Magyar Gyermekorvos Társaság 52. Nagygyűlése (2008.04.24-26 Szeged)

**Koiss R.:** „Hogyan biztosíthatunk hosszútávú, biztos védeltséget a méhnyakrák ellen?”  
Házi Gyermekorvosok Egyesülete X. Tudományos Konferencia (2008.05.23-25 Siófok)

**Koiss R.:** „Kérdések és válaszok a Cervarix, méhnyakrák elleni vakcinával kapcsolatban.” Magyar Gyermekorvosok Társasága Északnyugat-Magyarországi 59. Tudományos Ülése (2008.06.06-07. Tata)

**Koiss R.:** „A rák megelőzése védőoltással:méhnyakrák.” III. Belgyógyászati Kötelező Szintentartó Tanfolyam ( 2008.10.01-04. Budapest)

**Koiss R.:** „Kérdések és válaszok a méhnyakrák megelőzéssel kapcsolatban.” Magyar Nőorvos Társaság Délkelet-Magyarországi Szekciójának XXIX.Kongresszusa (2008.10.10-12. Orosháza)

**Koiss R.:** „ Fogamzásgátlás tinédzserkorban” Hitek és Tévhitek IX. Továbbképző Tanfolyam (2008.11.20-22. Tapolca)

**Koiss R.:** „ A szisztémás és lokális ellenanyagok szerepe a HPV elleni hosszútávú védeltség kialakításában.” Magyar STD Társaság XIII.Nagygyűlése és a II. Venerológiai Továbbképző Tanfolyam (2008.11.20-22. Budapest)

**Koiss R.:** „Az immunitás jelentősége a védőoltás hatékonyságában.” Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság II. Nagygyűlése (2009.03.13. Budapest)

**Koiss R.:** „Cervarix: biztonságos és hatékony védelem a méhnyakrák ellen.” XII. Budapesti Gyermekgyógyászati Továbbképző Tanfolyam (2009.03.20-21. Budapest)

**Koiss R.:** „ Méhnyakrák elleni vakcináció a szexuálisan aktív kamaszokban.” XV. Országos Védőoltási Továbbképző Tanfolyam (2009.05.24-25. Eger)

**Koiss R.:** „A méhnyakrák elleni vakcináció legfrissebb kutatási eredményei.” Házi Gyermekorvosok Egyesülete XI. Tudományos Konferencia (2009.05.22-24. Siófok)

**Koiss R.:** „ HPV, méhnyakrák, idősebb életkor.” Magyar Menopausa Társaság VIII.Országos Kongresszus (2009.06.12-13. Balatonalmádi)

**Koiss R.:** „ A sikeres méhnyakrák elleni oltás titka.” Hitek és Tévhitek X. Továbbképző Tanfolyam (2009.11.12-14. Velence)

**Koiss R.** Babarczai E. Jenei Cs. Gőcze P. Siklós N. Siklós P.: „ A HPV törzsek megoszlása a cervicalis dysplasiák súlyossága szempontjából.” Magyar Nőorvos Társaság XXIX. Nagygyűlése (2010.05.20-22. Debrecen)

**Koiss R.**, Babarczai E. Jenei Cs. Gőcze P. Horányi D. Siklós P.: „ Hurokkimetszés-vagy HPV teszt ? Mit tegyünk, ha a hurokkimetszés szövettani értékelése újabb műtétet kívánna?” Magyar Nőorvos Társaság XXIX. Nagygyűlése (2010.05.20-22. Debrecen)

**Koiss R.:** „Tapasztalatok a méhnyakrák elleni vakcinációval kapcsolatban.” Magyar Nőorvos Társaság XXIX. Nagygyűlése (2010.05.20-22. Debrecen),

**Koiss R.:** „ A HPV, mint elsődleges szűrővizsgálat eljárás a méhnyakrák szűrésben.” Magyar Nőgyógyász Onkológus Társaság VIII. Kongresszusa (2011.11.11. Debrecen)

**Koiss R.:** „ A HPV-DNS, mint elsődleges szűrővizsgálat eljárás a méhnyakrák szűrésben.” Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság III. Nagygyűlése (2012.10.12. Salgótarján)

## **10. Táblázatok**

**1.Táblázat A szűrési eljárások 5-éves rizikó becslése a rák/rákmegelőző állapot megítélésében (59)**

Teszt eredmény	5-éves rizikó (%)	kiterjesztett rizikó (%)
HPV pozitív	7.6	7.4
HPV negatív	0.2	
Pap pozitív	4.7	4.3
Pap negatív	0.4	
HPV pozitív/Pap pozitív	12.0	
HPV pozitív/Pap negatív	6.0	
HPV negatív/Pap pozitív	0.9	
HPV negatív/Pap negatív	0.2	

**2.Táblázat Ország specifikusan a HPV16/18/31/33/45 és más törzsek megoszlása az egytörzshöz kötött HPV fertőzött nők között HG-CIN és az ICC szövettani bontásban**

HG-CIN						Ország	ICC					
HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV45	egyéb HPV		HPV16	HPV18	HPV31	HPV33	HPV45	egyéb HPV
56.1 (47.9– 64.1)	3.9 (1.4– 8.2)	11.0 (6.5– 17.0)	12.3 (7.5– 18.5)	0.6 (0.0– 3.5)	16.1 (10.7– 22.9)	<b>Ausztria</b>						
						<b>Belgium</b>	68.7 (62.3– 74.7)	12.3 (8.4– 17.3)	6.2 (3.4– 10.1)	5.3 (2.8– 9.1)	1.8 (0.5– 4.5)	5.7 (3.1– 9.6)
66.7 (60.0– 72.9)	0.9 (0.1– 3.3)	10.2 (6.5– 15.0)	11.6 (7.6– 16.6)	0.9 (0.1– 3.3)	9.7 (6.1– 14.5)	<b>Csehország</b>	61.2 (54.4– 67.6)	16.1 (11.5– 21.5)	4.5 (2.2– 8.1)	2.7 (1.0– 5.7)	7.1 (4.1– 11.3)	8.5 (5.2– 12.9)
54.0 (47.0– 60.8)	7.9 (4.7– 12.4)	10.7 (6.9– 15.6)	13.5 (9.2– 18.8)	1.4 (0.3– 4.0)	12.6 (8.4– 17.7)	<b>Dánia</b>	62.2 (55.7– 68.5)	14.6 (10.3– 19.8)	3.4 (1.5– 6.7)	6.9 (4.0– 10.9)	6.4 (3.6– 10.4)	6.4 (3.6– 10.4)
71.9 (65.4– 77.8)	1.8 (0.5– 4.7)	6.0 (3.2– 10.0)	9.7 (6.1– 14.4)	1.8 (0.5– 4.7)	8.8 (5.4– 13.3)	<b>Észtország</b>						
						<b>Németország</b>	57.5 (49.3– 65.5)	24.2 (17.6– 31.8)	1.3 (0.2– 4.6)	5.2 (2.3– 10.0)	7.2 (3.6– 12.5)	4.6 (1.9– 9.2)
50.5 (43.4– 57.6)	4.5 (2.1– 8.3)	16.8 (11.9– 22.7)	6.9 (3.8– 11.4)	3.0 (1.1– 6.4)	18.3 (13.2– 24.4)	<b>Görögország</b>	58.8 (52.2– 65.0)	14.2 (10.0– 19.2)	3.8 (1.7– 7.0)	2.9 (1.2– 5.9)	8.3 (5.2– 12.6)	12.1 (8.2– 16.9)
56.7 (49.1– 64.0)	3.3 (1.2– 7.1)	12.2 (7.8– 17.9)	10.6 (6.5– 16.0)	1.1 (0.1– 4.0)	16.1 (11.1– 22.3)	<b>Magyarország</b>	68.8 (62.0– 75.1)	13.2 (8.9– 18.6)	2.4 (0.8– 5.6)	2.0 (0.5– 4.9)	4.9 (2.4– 8.8)	8.8 (5.3– 13.5)
56.8 (49.3– 64.1)	6.0 (3.0– 10.5)	10.4 (6.4– 15.7)	7.1 (3.8– 11.8)	1.6 (0.3– 4.7)	18.0 (12.8– 24.4)	<b>Írország</b>						
47.1 (40.2– 54.1)	6.7 (3.7– 11.0)	6.3 (3.4– 10.5)	17.8 (12.8– 23.7)	4.3 (2.0– 8.1)	17.8 (12.8– 23.7)	<b>Norvégia</b>	54.4 (48.4– 60.2)	20.6 (16.0– 25.7)	5.6 (3.2– 8.9)	4.5 (2.4– 7.6)	5.9 (3.5– 9.3)	9.1 (6.0– 13.0)
63.6 (55.8– 71.0)	3.0 (1.0– 6.9)	6.1 (2.9– 10.9)	8.5 (4.7– 13.8)	2.4 (0.7– 6.1)	16.4 (11.1– 22.9)	<b>Lengyelország</b>	72.8 (65.4– 79.3)	11.2 (6.9– 17.0)	1.8 (0.4– 5.1)	5.9 (2.9– 10.6)	3.6 (1.3– 7.6)	4.7 (2.1– 9.1)
57.2 (50.1– 64.2)	2.5 (0.8– 5.7)	7.5 (4.2– 12.0)	10.0 (6.2– 14.9)	3.0 (1.1– 6.4)	19.9 (14.6– 26.1)	<b>Portugália</b>	65.8 (59.6– 71.5)	12.8 (9.0– 17.6)	2.7 (1.1– 5.5)	6.6 (3.9– 10.4)	1.6 (0.4– 3.9)	10.5 (7.0– 14.9)
64.1 (55.3– 72.3)	2.3 (0.5– 6.5)	6.9 (3.2– 12.6)	7.6 (3.7– 13.6)	0.8 (0.0– 4.2)	18.3 (12.1– 26.0)	<b>Románia</b>	66.4 (59.8– 72.5)	6.3 (3.5– 10.3)	3.6 (1.6– 6.9)	4.9 (2.5– 8.7)	5.4 (2.8– 9.2)	13.5 (9.3– 18.6)
70.2 (62.5– 77.1)	2.5 (0.7– 6.2)	5.0 (2.2– 9.6)	9.9 (5.8– 15.6)	1.9 (0.4– 5.3)	10.6 (6.3– 16.4)	<b>Oroszország</b>						
						<b>Skócia</b>	56.4 (49.4– 63.2)	23.2 (17.7– 29.5)	5.2 (2.6– 9.1)	2.8 (1.1– 6.1)	6.2 (3.3– 10.3)	6.2 (3.3– 10.3)
63.5 (56.6– 70.0)	1.9 (0.5– 4.8)	9.0 (5.5– 13.7)	7.6 (4.4– 12.0)	0.5 (0.0– 2.6)	17.5 (12.7– 23.4)	<b>Spanyolo.</b>						
						<b>Wales</b>	66.1 (60.3– 71.6)	15.7 (11.7– 20.5)	2.8 (1.2– 5.4)	4.2 (2.2– 7.2)	4.9 (2.7– 8.1)	6.3 (3.8– 9.8)

### **3. Táblázat HERACLES (HG-CIN) és a SCALE (ICC) csoportok demográfiai**

#### **megosztásban.**

		Minden ország		A HERACLES és SCALE vizsgálathoz egyaránt kapcsolódó országok	
Csoport		HERACLES (HG-CIN)	SCALE (ICC)	HERACLES (HG-CIN)	SCALE (ICC)
Teljes beválogatott csoport	N	3979	3626	1923	2140
	Átlag életkor (határok) a mintavétel időpontjában (évek)	<b>35</b> (18–86)	<b>48</b> (18–99)	<b>35</b> (18–86)	<b>50</b> (20–99)
Szövettanilag elfogadott csoport	N	3103	3162	1923	2138
	Átlag életkor (határok) a mintavétel időpontjában (évek)	<b>34</b> (18–86)	<b>49</b> (19–99)	<b>35</b> (18–86)	<b>50</b> (20–99)
	Fő diagnózis % (HPV pozitív arány %)				
	CIN2	15.3 (95.0)		16.0 (94.1)	
	CIN3	73.6 (99.3)		72.0 (99.1)	
	CIN2/3	9.4 (99.3)		10.0 (99.0)	
	AIS	0.7 (100)		0.9 (100)	
	SCC		77.7 (94.2)		78.3 (94.3)
ADC		13.4 (81.3)		13.4 (81.9)	
Egyéb	0.9 (89.3)	8.9 (86.9)	1.1 (90.0)	8.3 (86.4)	
HPV+ csoport	N	3057	2903	1889	1966
	Átlag életkor (határok) a mintavétel időpontjában (évek)	<b>34</b> (18–86)	<b>48</b> (19–99)	<b>35</b> (18–86)	<b>49</b> (20–99)
	Egytörzshöz HPV fertőzés %	80.0	93.5	80.4	93.5
	Többes HPV fertőzés %	17.4	4.8	16.9	4.5
	Ismeretlen HPV törzs %	2.6	1.7	2.7	2.0

#### 4.Táblázat: A különböző HPV törzsek prevalenciája életkori megoszlásban

Egyedüli HPV fertőzött nők	Minden életkor		≤30év (16.3%-a mintáknak)		31év – 60év (69.1%-a mintáknak)		≥61év (14.6%-a a mintáknak)	
	Prevalencia arány	[95% CI]	Prevalencia arány	[95% CI]	Prevalencia arány	[95% CI]	Prevalencia arány	[95% CI]
HPV 39	4.749	[1.646;13.70]	-	-	4.964	(1.473;16.73)	-	-
HPV 18	3.466	[2.644;4.544]	4.873	(2.365;10.04)	3.510	(2.577;4.781)	2.091	(0.519;8.430)
HPV 45	2.503	[1.699;3.687]	2.715	(1.010;7.296)	3.098	(1.933;4.965)	0.639	(0.146;2.803)
HPV 59	1.445	[0.424;4.928]	-	-	2.743	(0.571;13.18)	-	-
HPV 16	1.106	[1.046;1.170]	1.251	(1.087;1.440)	1.122	(1.049;1.201)	1.213	(0.907;1.621)
HPV 68	1.461	[0.743;2.875]	4.525	(0.285;71.73)	1.132	(0.486;2.638)	0.349	(0.097;1.246)
HPV 56	1.156	[0.515;2.596]	-	-	0.697	(0.270;1.800)	0.581	(0.069;4.875)
HPV 31	0.368	[0.278;0.488]	0.165	(0.041;0.663)	0.319	(0.219;0.463)	1.568	(0.384;6.403)
HPV 33	0.413	[0.321;0.532]	0.098	(0.014;0.705)	0.345	(0.251;0.474)	0.620	(0.272;1.410)
HPV 35	0.466	[0.277;0.782]	-	-	0.392	(0.207;0.741)	0.232	(0.072;0.745)
HPV 52	0.462	[0.303;0.703]	0.251	(0.034;1.861)	0.235	(0.124;0.446)	2.323	(0.318;16.95)
HPV 51	0.310	[0.144;0.664]	-	-	0.435	(0.146;1.295)	0.232	(0.044;1.237)
HPV 58	0.324	[0.199;0.529]	-	-	0.192	(0.100;0.369)	1.278	(0.168;9.696)
HPV 66	0.236	[0.049;1.134]	-	-	-	-	-	-
Más HR-HPV törzsek	1.008	[1.000;1.016]	1.016	(1.004;1.028)	1.011	(1.002;1.020)	1.019	(0.963;1.079)

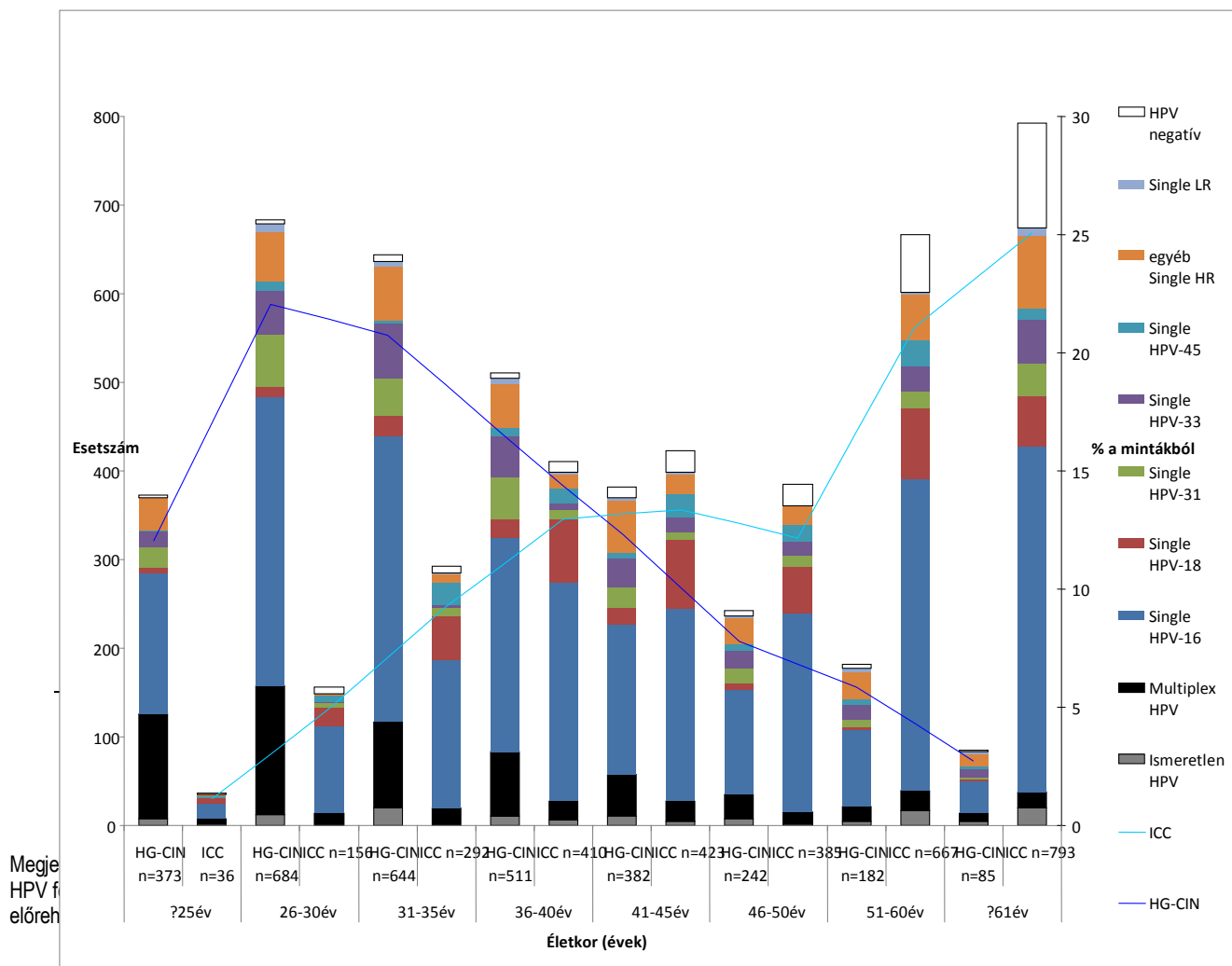
Megjegyzés: n=esetszám; 95% CI: 95% konfidencia intervallum;

HG-CIN: minden high grade cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) Grade 2; Grade 3, Grade 2/3, AIS és AIS + egyéb high grade; ICC: invazív cervix carcinoma

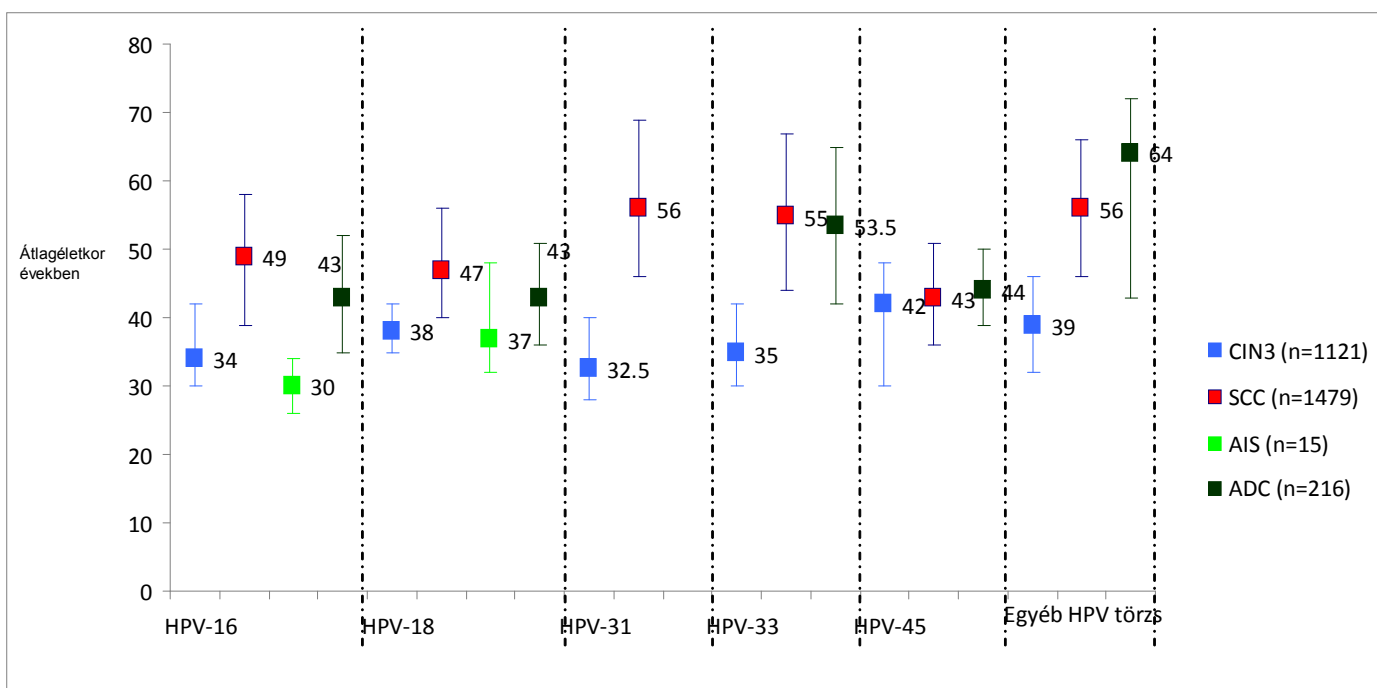
Az elemzést a HPV+ csoportokban végeztük, csak olyan országok mintáival, amelyek mindkét klinikai vizsgálatban részt vettek.



**1.ábra: Életkor szerinti HPV törzs megoszlás a HG-CIN és ICC csoportokban**



**2.ábra Az egytörzshöz köthető HPV fertőzésű nők átlagéletkora patológia szerint felbontásban, törzsspecifikusan elemezve.**



- HPV 45 és HPV 31/33/egyéb', p-values of <0.001/<0.001/0/001, egyenként

Életkori különbség az AIS és az ADC (években)

- HPV 16 and HPV 18: p-value = 0.162

ADC: adenocarcinoma; AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; SCC: Squamous cell carcinoma.

Az elemzést a HPV+ csoportokban végeztük, csak olyan országok mintáival, amelyek mindkét klinikai vizsgálatban részt vettek.

### **5. Táblázat A pozitív pre-rekonizációs HPV teszt visszamaradt sejteltérés nélkül.**

Eset	Első HPV teszt	LLETZ szövettani eredmény	Pre-rekonizációs HPV teszt	re-LLETZ szövettani eredménye
1.	HPV33	CIN3	HPV 31	Neg.
2.	HPV 16	ICC std.I.a1	HPV66	Neg.
3.	HPV18	CIS (adeno)	HPV18	Neg.
4.	HPV33	CIS	HPV33	Neg.
5.	HPV 58, 33	CIN3	HPV59	Neg.
6.	HPV16	CIN3	HPV31	Neg.
7.	HPV51	CIN2	HPV59	Neg.
8.	HPV16	CIN3	HPV33	Neg.
9.	HPV58	CIN2	HPV52	Neg.
10.	HPV 31	CIN3	HPV31	Neg.
11.	HPV16,66	CIN2	HPV31	Neg.
12.	HPV31	CIN2	HPV39	Neg.
13.	HPV16	CIN2	HPV52	Neg.

Megjegyzés:

LLETZ: Large Loop Conisation of the Transformation Zone,

HPV: Human Papilloma Vírus, CIN: Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia CIS: Carcinoma In Situ, ICC: Invasiv Cervix Carcinoma

**6. Táblázat A tartós HPV fertőzés-visszamaradt sejteltérés kapcsolat**

Eset	Első HPV teszt	LLETZ szövettani eredménye	Pre-rekonizációs HPV teszt	re-LLETZ szövettani eredménye
1	HPV16	CIN3	HPV16	CIN3
2	HPV31	CIS	HPV31	CIN3
3	HPV33,31	CIN2	HPV33	CIN2
4	HPV45	CIS	HPV45	CIN2
5	HPV16	CIN3	HPV16	CIN2
6	HPV33	CIN2	HPV33	CIN2
7	HPV16,31	CIN3	HPV16	CIN2
8	HPV16	CIN3	HPV16	CIN2
9	HPV16	CIS	HPV16	CIN3
10	HPV33	CIN2	HPV33,31	CIN2
11	HPV16	CIS	HPV16	CIN2
12	HPV18	CIS	HPV18	CIS
13	HPV31	CIN2	HPV31	CIN2
14	HPV33,16	CIN3	HPV16	CIN2
15	HPV45	CIN2	HPV45	CIN2
16	HPV33	CIN2	HPV33,16	CIN3
17	HPV16	CIN3	HPV16	CIN3
18	HPV16,52	CIN3	HPV16	CIN2

Megjegyzés: LLETZ: Large Loop Conisation of the Transformation Zone, CIN: Cervicalis Intraepithelialis Neoplasia, CIS: carcinoma in situ,

**7. Táblázat Visszamaradt sejteltérés, a HPV állapot közötti kapcsolat életkori felosztásban**

Életkor	HPV pos. és Res. dysp.: pos. N=29	HPV pos. és Res.dysp.: neg. N=13	HPV neg. és Res.dysp.: neg N=77
≤ 35 y	14	6	47
> 35 y	15	7	30

Megjegyzés:N: esetszám , HPV pos: HPV pozitív, HPV neg.:HPV negatív, Res.dysp.:residualis dysplasia

