

HPV FÉRFIAKBAN – TESZTELNI VAGY NEM TESZTELNI?

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tisza Tímea

Körúti Orvosi Centrum

1137 Budapest, Szent István körút 24. II. 7.

e-mail: dr.tisza.timea@gmail.com

HPV IN MEN – TO TEST OR NOT TO TEST?

DR. TISZA TÍMEA¹, DR. VÁRKONYI VIKTÓRIA¹, DR. SZANDÁNYI RÉKA¹,
DR. BENCZIK MÁRTA², TAKÁCS TIBOR², DR. JENEY CSABA²

¹Körúti Orvosi Centrum, Budapest; ²Genoid Molekulárbiológiai Laboratórium, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A férfiak anogenitális human papillomavirus infekciója, mely condylomatosis, intraepithelialis neoplasiákat és carcinomákat okozhat, tünetmentes hordozó állapotként is megnyilvánulhat. Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a CIN-ben szenvedő nők férfi partnerei, és nemcsak azok, akik condylomatosisban szenvednek, hanem azok is, akikben subklinikus léziók észlelhetők, mint a fertőzés rezervoárjai jelentős szerepet játszanak. A kondom használata mindkét nemből elősegíti a HPV okozta léziók illetve a fertőzés eliminációját. Mind a HPV mind a HR típusok prevalenciája tünetmentes heteroszexuális férfiakban magas (51–65%). A hazai epidemiológiai adatok valamivel alacsonyabb prevalenciát mutatnak, ez azonban valószínűleg a sok esetben nem megfelelően megválasztott mintavételi helynek tudható be. A férfiak HPV tesztelésének bevezetése a rutin diagnosztikába további vizsgálatokat igényel.

KULCSSZAVAK: HPV, PCR teszt, anogenitális mintavétel

SUMMARY

Anogenital human papillomavirus infection in men, causing anogenital warts and intraepithelial neoplasia and cancers may be present without symptoms. More and more evidence seems to support the idea that male partners of women with CIN, and not only those suffering from condylomatosis but also others with subclinical lesions, may play a significant role as reservoirs of the infection. The use of condom promotes the elimination of HPV associated lesions and the infection itself in both sexes.

The prevalence of both HPV and HR types in symptomfree heterosexual men is high (51–65%). Hungarian epidemiologic data show a slightly lower prevalence which in the majority of cases may be due to inadequate sampling site. The possible introduction of HPV testing in men into routine diagnostics need further studies.

KEY WORDS: HPV, PCR test, anogenital sampling

BEVEZETÉS

Az anogenitális humán papillomavirus (HPV) fertőzés férfiakban condylomatosis, intraepithelialis neoplasiákat és carcinomákat okozhat. Ezen túlmenően a cervix intraepithelialis neoplasiáit és a cervix carcinomáját okozó humán papillomavirus high risk (HR, magas rákkockázatú) típusaival szintén a férfiak fertőzik meg a nőket. (1)

Bár a férfiak tesztelésére jelenleg az FDA által elfogadott standardizált laboratóriumi metodika nem áll rendelkezésre (2), számos közlemény foglalkozik a humán papillomavirus fertőzés kimutatásával, természetével és epidemiológiájával férfiakban valamint a kondom használat protektív hatásával cervicalis intraepithelialis neoplasiában (CIN) szenvedő nők és férfi partnereik esetében.

A HPV FERTŐZÖTT FÉRFIAK ÉS NŐI PARTNEREIK – A HPV MINT STD

Bleeker és mtsai (3) CIN-ben szenvedő nőket és férfi partnereiket randomizáltak condomot használó és nem használó csoportokba. A férfiakban a penisen klinikailag flat condyloma, papulosus léziók, condyloma acuminatum voltak észlelhetők, a HPV DNS jelenlétét polymerase chain reaction (PCR) teszttel igazolták.

Átlagosan 13,1 (2,9–57,4) hónapos követés után ellenőrizték a lézió jelenlétét penoscopos vizsgálattal, és megállapították, hogy a kondom használata mellett a HPV okozta léziók gyorsabban regredáltak.

Ugyanők (4) egy másik tanulmányban megállapították, hogy a szexuális partnerek HPV típus egyezése meghatározza a condomnak a penis flat lézióinak regressziójára gyakorolt hatását. A szexuális partnerekben egyező HPV típus(ok) esetén a kondom használata a penis flat lézióinak regressziójára előnyösen hatott (hazard ratio 2.63, 95% CI 1.07–6.48), míg eltérő HPV típus(ok) esetén a kondom használata hatástalan volt (hazard ratio 0.90, 95% CI 0.27–2.96).

Hogewoning és mtsai (5) másfelől konstatálták, hogy a kondom használata a nőkben elősegíti a CIN regresszióját és a HPV eltűnését. Vizsgálatukban CIN-ben szenvedő nőket és férfi szexuális partnereiket randomizáltak condomot használó és nem használó csoportokba. Beléptetésekor cervicalis biopsziát végeztek, majd 3–6 havonta követték a nőket kolposzkóppal, citológiával és HPV PCR teszttel. 15,2 (3,0–85,4) hónapos követés után végpontként tekintették a CIN regresszióját kolposzkóppal ellenőrizve és a HPV el-

tűnését. Megfigyelésük szerint a condomot használó csoportban a 2. év végére a nők 53%-a gyógyult, a nem használó csoportban 35%-a (szignifikáns különbség, $p = 0,03$). Míg a condomot használó csoportban a 2. év végére a HPV 23%-ban eltűnt, a nem használó csoportban csupán 4%-ban. Bár CIN 2 /magasabb fokú CIN/ + HPV pozitivitás mellett alacsonyabb volt a regressziós ráta, de mind ebben mind a CIN 1 csoportban megmutatkozott a condom használatának jótékony hatása.

Bleeker és mtsai (6) 238 heteroszexuális partnerben vizsgálták a HPV típus egyezést és a vírus mennyiségét. Az index betegek CIN-ben szenvedő nők voltak. 45 HPV típust vizsgáltak PCR módszerrel cervicális és penis kaparék mintákban. A vírus mennyiségét a 16, 18, 31, 33 HPV típusok esetében mérték. Eredményeik szerint a CIN-ben szenvedő nők 89,9%-a, a férfi partnerek 72,9%-a volt HPV pozitív. A HPV pozitív párokban a férfiak 57,8%-ának ugyanaz volt a HPV típusa mint a női partneré, ami a véletlenszerűen várhatóanál szignifikánsan magasabb volt ($P < 0,001$). Ezen túlmenően, bennük magasabb volt a vírus mennyiség mint a típus egyezést nem mutató férfiakban. A HPV 16 pozitív nőknél a magasabb cervicális vírus mennyiség prediktív volt a partner HPV 16-os fertőzöttségére. Fentiek alapján arra következtettek, hogy a szexuálisan aktív párokban a HPV típus egyezés sokkal gyakoribb volt, mint azt véletlenszerűen várni lehetett, és a magasabb vírusráta összefüggésben. Ez a HPV szexuális úton való terjedését bizonyítja.

A CONDOM HASZNÁLAT SZEREPÉRŐL

Ami a latex condom használatát illeti, a CDC (7) közegészségügyi dolgozók részére készített tájékoztató anyagában az alábbiakra hívja fel a figyelmet:

- A condom használat csökkentheti a HPV fertőzés és a HPV okozta betegségek (condyloma acuminatum cervix rák) kockázatát.
- A latex condom alapvetően átjárhatatlan barriert képez az STD patogének mérettartományában lévő partikulumok számára.
- A latex condom csak akkor véd a fertőzéssel szemben, ha a seb/fertőzés a condommal fedett területen van.
- Bár a condom használat csökkenti a cervix rák kockázatát, ez nem helyettesíti a rendszeres méhnyakrák szűrést vagy a vakcinációt

FÉRFIAK SZUBKLINIKUS HPV FERTŐZÉSE – A FLAT LÉZIÓK MINT A FERTŐZÉS SZUBSZTANCIÁJA?

Bár széles körben elfogadott, hogy a HR HPV szexuális érintkezéssel terjed, kevés információ áll rendelkezésre arról, hogy férfiakban a HR HPV milyen klinikai elváltozásokat idéz elő, és ezek mennyiben járulhatnak hozzá a vírus terjedéséhez. **Bleeker és mtsai** (8) metaanalitikus tanulmányukban áttekintették az irodalmat a HR HPV és a penis léziók kapcsolatának szempontjából, és arra jutottak, hogy a penis flat léziói

képezhetik a fertőző „láthatatlan” kapcsolatot a HPV transzmissziójában.

A szakirodalom adatai szerint a penisen a flat léziók a HPV fertőzéssel megegyező predilekciós helyeken észlelhetők, gyakran HR-HPV típusokat tartalmaznak szövettani anyagok in situ hibridizációs és penis kaparék PCR vizsgálata alapján, nagy mennyiségben tartalmaznak HPV vírusokat, és ha nincsen flat lézió, akkor a HPV kópiaszám alacsony vagy nincs HPV fertőzés. Ezen adatok alapján arra következtettek, hogy a flat léziók lehetnek a HR-HPV rezervoárjai férfiakban, és ezek járulnak hozzá a vírus terjedéséhez. Mivel szabad szemmel nehezen észlelhetőek, és gyakran spontán regrediálnak, sokszor elkerülik a klinikusok figyelmét. Ezért véleményük szerint a HPV DNS tesztet ecetsav próbával kiegészített penoscopiával kombinálva a HPV pozitív eredmény sokkal megfelelőbben interpretálható, ugyanis ez segít differenciálni a produktív HPV fertőzést az alacsony kópiaszámú vagy átmeneti fertőzésektől.

HPV FERTŐZÉS EPIDEMIOLÓGIÁJA FÉRFIAKBAN – NEMZETKÖZI TANULMÁNYOK ADATAI

Számos közlemény foglalkozik a HPV epidemiológiájával, a fertőzés kimutatásának mintavételezési problémáival illetve a fertőzés dinamikájával különféle populációs csoportokban.

Nielson és mtsai (9) vizsgálták a HPV prevalenciáját és típusmegoszlását férfi anogenitalis és sperma mintákban. 463, 18–40 éves férfit vizsgáltak, akik anamnesisében nem szerepelt condyloma acuminatum és egy éven belül csak női partnerrel közösködtek. A vizsgált személyektől nyolc anatómiai helyről vettek mintát: glans/corona, penis szára, scrotum, urethra, perianalis terület, anális csatorna, sperma. A HPV 37 típusát PCR módszerrel végezték. Eredményeik szerint 237 (51,2%) férfi volt pozitív legalább egyféle low risk (LR) vagy HR HPV típusra és további 66 (14,3%) egy NA (nem azonosított) típusra. A leggyakoribb a HPV 16 (11,4%) és 84 (10,6%) volt. A külső genitális minták gyakrabban tartalmaztak onkogén HPV-t mint az anális minták (25,1% versus 5,0%). A HPV pozitív penis szára és glans/corona minták gyakrabban voltak multiplex típusokkal fertőzöttek. Megállapították, hogy az alaposabb anogenitalis mintavételezés magasabb fertőzöttségi rátákat igazolt tünetmentes férfiakban, mint a korábbi vizsgálatok, és a penis szára volt a leggyakrabban HPV pozitív, illetve itt volt a legtöbb multiplex és onkogén típusú történetű fertőzés

Giuliano és mtsai (10) az optimális anatómiai lokalizációk megállapítására törekedtek heteroszexuális férfiak HPV teszteléséhez, amihez 463 férfi keresztmetszeti vizsgálatát végezték el 2003–2006 között. A vizsgált mintatípusok: urethra, glans penis/sulcus coronarius, penis szára/preputium scrotum, perianalis terület, anális csatorna, sperma, vizelet voltak.

A helyspecifikus prevalenciát az általános prevalenciához hasonlították az optimális mintatípus meghatározása érdekében, és az alábbi eredményeket közölték: az általános HPV prevalencia 65.4% volt. A „legjobb” minták: a penis szára (49.9%), a glans penis/sulcus coronarius (35.8%) és scrotum (34.2%) voltak. „Legrosszabb” mintáknak bizonyultak: a húgycső (10,1%) és a sperma (5,3%). Fentiek alapján arra következtettek, hogy minimum a penis száráról és a glans/sulcus coronarius területéről kell mintát venni HPV tipizálásra, de optimális kimutatáshoz érdemes a scrotalis, perianalis és analis területéről is mintát is venni.

Flores és mtsai (11) foglalkoztak a férfiak HPV teszteléséhez szükséges mintavételezés és a laboratóriumi metodika problémájával. Mintapárokat hasonlítottak össze különféle anatómiai lokalizációkban, és megállapították, hogy a vattapálcás mintavétel megfelelő, és a minták megbízhatóan tesztelhetők PCR módszerrel.

A HPV FERTŐZÉS TERMÉSZETE ÉS LEFOLYÁSA FÉRFIAKBAN, RIZIKÓTÉNYEZŐK ÉS A CIRCUMCISIO PROTEKTÍV HATÁSA

Giuliano és mtsai (12) 290 Egyesült Államokbeli férfiban vizsgálták a korszpecifikus prevalenciát, incidenciát és a HPV fertőzés időtartamát prospektív kohort vizsgálatban, 18–44 éves férfiak bevonásával, ahol a kiinduláskor és 6 havonta történt vizsgálat, átlagosan 15.5 hónapos követéssel. A periódus prevalencia bármely HPV típusra 52.8%, HR-HPV típusokra 31.7%, nem onkogén típusokra 30.0% volt. A 12 hónapos kumulatív rizikót új HPV fertőzés akvirálására 29.2%-nek találták. A 6, 11, 16 és 18 típusok incidenciája 2.8, 0.5, 4.8 és 0.8 per 1000 egyén-hónap volt. A HPV fertőzés eltűnésének átlagos (medián) ideje 5.9 hónap (95% confidence interval, 5.7-6.1 hónap), HR és LR vírusok esetén nagyjából ugyanaz. A kezdetben fertőzött férfiak kb 75%-a HPV negatívvá vált 12 hónapon belül. Az életkor nem függött össze szignifikánsan a HPV fertőzés incidenciájával vagy időtartamával. Fentiek alapján megállapították, hogy a HPV fertőzés férfiakban gyakori, gyors akvirálás és eltűnés jellemző.

Nielson és mtsai (13) keresték az összefüggést a férfi anogenitális HPV fertőzés és a circumcisio között a mintavétel anatómiai helye szerint és a női partnerek száma szerint. Ismert, hogy a circumcisio csökkenti a férfiak és a szexuális partner HPV fertőzésének kockázatát, de ez az összefüggés nem kellően dokumentált. 463 férfinél, 6 anogenitális területéről vettek mintát, 37 féle HPV típus kimutatásra. A vizsgálatban olyan férfiak vettek részt, akik csak nővel közösköltek egy éven belül, anamnesisükben nem volt anogenitális condylomatosis sem anális vagy penis laphámrák, valamint semmilyen STD-ben nem szenvedtek. Kérdőív kitöltése után megállapították, hogy az illető circumcindált-e vagy sem, majd minden egyes anatómiai területnél és a spermában logisztikus regresszióval vizsgálták a circumcisio és a HPV kimutatása közti összefüggést. A vizsgálati alanyok közül 74 férfi

(16.0%) volt körülmetéletlen. Megállapították, hogy a scrotum, sperma, anális csatorna és perianalis terület esetében a circumcisio nem volt protektív a HPV fertőzéssel szemben, míg az urethra, glans/corona, penis szára esetében igen.

Lu és mtsai (14) prospektív vizsgálatban keresték a HPV fertőzéssel és eliminációval összefüggő faktorokat USA-beli férfiak egy csoportjában, ugyanis a HPV fertőzés és eltűnés tényezői nem ismertek. 285, 18–44 éves férfit vizsgáltak 6 havonta 18 hónapon át. Megállapították, hogy a szexuális partnerszám volt a legszignifikánsabb rizikófaktor a HPV fertőzés akvirálása szempontjából. 16 feletti élethosszi partnerszám esetén szignifikánsan megnőtt a HR és a LR HPV fertőzés kockázata. A circumcindált férfiakban viszont 3-6x nagyobb valószínűséggel tűnt el a HPV mint a körülmetéletlenekből. Ennek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a HPV fertőzés kulcsfaktora a szexuális partnerszám, míg a circumcindaltságtól függ a HPV és a HR HPV elimináció hatékonysága.

HAZAI EPIDEMIOLOGIAI ADATOK

Hazánkban férfiakról humán papillomavírus kimutatásra és tipizálásra a GenoID Molekulárbioológiai Laboratóriumba 2006. január 1. és 2009. szeptember 15. között összesen 5386 férfi minta érkezett bőrnemgyógyászati, urológiai és stomatológiai rendelősekről. A minták feldolgozása az alábbi protokoll szerint történt:

Minta előkészítése DNS-preparáláshoz: A különböző transzport csőben fagyasztva GenoID mintavevő cső (saját gyártású), illetve szobahőmérsékleten PreservCyt (Cytoc) érkezett sejtes minták (cervix, urethra, hüvelyváladék, hámkaparek) centrifugálása (5000 g, 10 perc) és mosása egyszer PBS-oldattal. A sejttüledék emésztése 56 °C-on, 1 órán keresztül 250 µl proteinase-K enzimet és belső kontrollt (IC) tartalmazó pufferben (IC-mesterséges DNS szekvenciát tartalmazó plazmid, 20000 kópia/ml, saját gyártású (GenoID), 0,5 mg/ml proteinase-K, 0,01 M TRIS-HCl pH8, 0,001 M EDTA pH8 (Sigma). Ondó minta hígítása 15 ml-re PBS-sel, majd ebből 2 ml feldolgozása, a sejtes minta protokollja szerint. Condyloma és egyéb szövettípusok esetében a minta előzetes darabolása, majd a szövettüledék 125 µl PBS-ben 5-ször fagyasztása/olvasztása (-20 °C fagyásig/5 perc 100 °C), az így feltárt szövethez 125 µl IC tartalmú szöveti proteinase-K (1 mg/ml proteinase-K, 0,01 M TRIS-HCl pH8, 0,001 M EDTA pH8, Sigma) adása és inkubálása 56 °C-on 1 órán keresztül. Vizelet minta (8 ml) üledékéből kiindulva a sejtes minta protokoll alkalmazása, azzal a különbséggel, hogy az üledék kétszeri mosása szükséges PBS-oldattal a lehetséges PCR gátló anyagok eltávolítása érdekében.

DNS preparálása proteinase-K emésztett mintákból, nagy kapacitácú (high-throughput) TECAN RSP150

(Tecan Group Ltd., Maennendorf, Switzerland) robotikus platformon, saját fejlesztésű software rendszerben, 96 lyukú plate formátumban, módosított szilika-alapú technológiával, saját gyártású reagensekkel.

HPV kimutatása high-throughput PCR alapú technológiával, a GenoID Full Spectrum HPV Amplifikációs és Detektáló Rendszer (GenoID, IVD-CE) adaptálása a TECAN RSP150 robotikus platformra. Kórokozó-specifikus PCR plate összemérése a betegnyilvántartó program (GenoID software) úgynevezett „cherry-picking” programjával. Továbbiakban a PCR-vizsgálat és a HR/LR HPV detektálása a Full Spectrum kitleírás szerint történik. Röviden: az álnegatív eredmények megelőzése érdekében a kimutatási reakció belső kontrollja (IC) a vizsgálati mintával együtt kerül preparálásra majd amplifikálásra a multiplex PCR reakcióban. Az amplifikációs reakció tervezése a HPV L1 régiójára történt. Az amplifikáció a HPV-genotípusok tekintetében kiegyenlített hatékonyságú, amely fontos szempont az optimális klinikai szenzitivitás elérése érdekében. Az amplifikáció során keletkezett termék detektálása szilárd fázisú hibridizálás segítségével történik. A „közös csoport” (közös, K), a „magas kockázatú” (high risk, HR), az „alacsony kockázatú” (low risk, LR) csoportok valamint a „belső kontroll” (internal control, IC) kimutatása négy különálló reakciókamrában történik. A Full Spectrum HPV HR/LR kimutatás érzékenysége a minta előkészítése és a preparálás során keletkezett veszteségeket, és bemérési koncentrációkat figyelembe véve 500–10000 kópia/ml minta érzékenységgel.

A hibridizációs folyamat a következő lépésekből áll: a biotinizált primerek segítségével létrejött PCR amplikon kikötődik a streptavidinnal borított reakciókamra felületére. A duplaszálú amplikon komplementer szálának eltávolítása után az egyszálú amplikonhoz hibridizál a specifikus fluorescein-nel jelölt próba. A hibridizált próbához kötődik az anti-fluorescein – HRPO antitest, ami (TMB, illetve HPPA) szubsztrát hozzáadása után, pozitív reakció esetén kék színű, illetve fluoreszkáló terméket ad. GenoID Full Spectrum Humán Papillomavírus PCR Amplifikációs és Detektáló Rendszer a következő HPV genotípusokat mutatja ki csoport-detektálással:

- Alacsony-kockázat (LR): 6, 11, 42, 43, 44/55
- Magas-kockázat (HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 és 68
- Még nem besorolt kockázatú (NA): 2, 3, 7, 10, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 40, 53, 54, 57, 61, 67, 70, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 89, 90, 91 genotípusok.

HPV tipizálás során minden HR- illetve LR-pozitív mintát típus-specifikus próbákkal, a GenoID in-house validált HPV-tipizáló kitje szerint tipizáljunk. A hibridizációs folyamat azonos a Full Spectrum kitben leírtak elvén zajlik, azzal a különbséggel, hogy a PCR terméket nem csoportban, hanem típus-specifikusan

detektáljuk. A HR-HPV pozitív esetén a jelenleg ide sorolt 14 féle HR genotípus (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) tipizálásukat végezzük. A LR-HPV pozitív mintákból csak a HPV-6 és 11 típusok genotipizálásukat végezzük, míg a többi LR-HPV (42, 43, 44) típust csoportban detektáljuk). A se nem HR se nem LR típusú, de HPV-pozitív mintákat, NA-HPV (2a, 3, 7, 13, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 40, 53, 54, 57, 61, 67, 70, 72, 73, 74, 81, 52, 83, 84, 87, 89, 90, 91) csoport-detektáljuk, nem tipizáljuk.

Az 5386 férfiból származó minta megoszlását a mintavétel helye szerint az **1. táblázat** mutatja.

A minták túlnyomó többsége az anogenitális területről származik, igen kis számú (86 minta, 1,6%) fej-nyaki minta érkezett be. Az anogenitális minták csaknem kéthar-

1. táblázat. Mintamegoszlás a mintavétel helye szerint HPV PCR kimutatásra és tipizálásra küldött, férfiból származó mintákban a Genoid Molekulárbiológiai Laboratóriumban 2006. január 1. és 2009. szeptember 15. között.

	ÖSSZESEN
anus	131
szövet	80
condyloma	22
summa condyloma	102
hámkaparék	403
glans	727
penis	141
fityma belül	1
fityma kívül	2
scrotum	1
mons pubis	15
bőr	1
summa hámkaparék	1291
ondó	567
prostataváladék	23
pharynx	23
szájüreg	41
szájnyálkahártya-törlet	10
nyál	1
nyelőcső biopszia	2
nyelv	1
torok	3
ajak	5
summa száj-garat	86
urethra	3079
vizelet	104
biopszia	3
Summa	5386

mada (3079/5300 minta 58,1%) húgycső minta, és csupán alig több mint egynegyede hámkaparéék vagy condyloma vagy szövet (1495/5300 minta, 28,2%). Az összmintaszámból levonható epidemiológiai adatokat tehát kritikával kell kezelnünk, hiszen az anogenitális minták csupán kevesebb minta harmada tekinthető optimálisnak.

Az 5300 anogenitális minta humán papillomavírus pozitivitás szerinti megoszlását a **2. táblázat** mutatja.

A 2. táblázat adataiból látható, hogy az adekvát mintavételezés esetében (szövet, condyloma, hámkaparéék, biopszia) magasabb pozitivitási rátákra lehet számítani (82,5%, 81,4%, 54,4%, 100%), mint inadekvát minták (ondó, prosztatata váladék, húgycső, vizelet) esetében (32,6%, 34,8%, 41,7%, 27,9%). Az irodalmi adatok szerint condyloma acuminatumban 100%-os HPV pozitívítást várnánk, ezzel szemben ebben a beteganyagban 81,4%-os pozitívítást észlelhetők. Ennek oka lehet téves klinikai diagnózis vagy mintavételi, minta szállítási vagy minta feldolgozási probléma.

A **3. táblázatban** a humán papillomavírusok típusok szerinti megoszlását látjuk férfi anogenitális mintákban. A HR HPV típusok általános előfordulása 21,8% (1159/5300), condyloma acuminatum esetében 10,8% (11/102), ami felhívja a figyelmet arra, hogy condyloma acuminatumban sem ritka a magas rákkockázatú HPV típusok előfordulása. A low risk (LR) típusok 18,1%-ban (958/5300), a nem azonosítható (NA) típusok 12,9%-ban (688/5300) fordulnak elő.

2. táblázat. Mintamegoszlás a pozitívítás szerint HPV PCR kimutatásra és tipizálásra küldött, férfiakból származó anogenitális mintákban a Genoid Molekulárbiológiai Laboratóriumban 2006. január 1. és 2009. szeptember 15. között.

	ÖSSZES	NEGATÍV	POZITÍV	POZITÍVITÁS %
anus	131	24	107	81,7
szövet	80	14	66	82,5
condyloma	22	5	17	72,3
summa condyloma	102	19	83	81,4
hámkaparéék	403	154	249	
glans	727	363	364	
penis	141	69	72	
fityma belül	1	0	1	
fityma kívül	2	1	1	
scrotum	1	0	1	
mons pubis	15	1	14	
bőr	1	1	0	
summa hámkaparéék	1291	589	702	54,4
ondó	567	382	185	32,6
prosztatata váladék	23	15	8	34,8
urethra	3079	1793	1286	41,7
vizelet	104	75	29	27,9
biopszia	3	0	3	100
Summa	5300	2897	2403	

3. táblázat. HPV típusok előfordulása férfi anogenitális mintákban a Genoid Molekulárbiológiai Laboratóriumban 2006. január 1. és 2009. szeptember 15. között.

	ÖSSZES	NEGATÍV	POZITÍV	SUMMA HR	SUMMA LR	SUMMA NA
anus	131	24	107	26	91	16
szövet	80	14	66	8	59	4
condyloma	22	5	17	3	14	3
summa condyloma	102	19	83	11	73	5
hámkaparéék	403	154	249	76	150	63
glans	727	363	364	185	144	118
penis	141	69	72	40	28	15
fityma belül	1	0	1	0	1	0
fityma kívül	2	1	1	0	0	1
scrotum	1	0	1	1	0	0
mons pubis	15	1	14	4	11	4
bőr	1	1	0	0	0	0
summa hámkaparéék	1291	589	702	306	334	201
ondó	567	382	185	107	45	61
prosztatata váladék	23	15	8	5	5	1
urethra	3079	1793	1286	686	400	395
vizelet	104	75	29	18	7	9
biopszia	3	0	3	0	3	0
Summa	5300	2897	2403	1159	958	688

MEGBESZÉLÉS

A humán papillomavírus kimutatás rutin diagnosztikai eljárásként férfiak esetében jelenleg nem javasolt (2), elsősorban azért, mert nem létezik olyan nemzetközileg elfogadott vizsgálati rendszer, amit specifikusan férfiak mintáinak tesztelésére engedélyeztek volna. Ennek következtében ilyen tapasztalatokról az irodalomban beszámolókat nem találunk, és egyetlen ország STD vagy onkológiai szűrési vagy diagnosztikai irányelveiben nincs erre jelenleg még precedens. A férfiak vizsgálatára a klinikai tünetek jelenlétének meghatározását, az ecetsav teszttel kombinált penoscopos/dermatoscopos vizsgálatot javasolják a különböző szakmai protokollok (2).

A HPV szexuális úton való terjedésére, a ping-pong fertőzés condommal való megakadályozására irányuló tudományos vizsgálatok adatai alapján úgy látszik, hogy a tünetmentes vagy szubklinikus fertőzések komoly szerepet játszanak a HPV, különös tekintettel a HR-HPV típusok terjedésében (3, 4, 5, 6), tehát objektív módszerekkel igazolt a humán papillomavírus szexuális úton való terjedése és a férfiak közvetítő szerepe. A condom használat csökkenti az anogenitalis HPV infekció terjedését, de mivel a jelenleg használatos férfi latex condom nem fedi le a teljes érintett hámfelszínt, ennek hatékonysága korlátozott. (7)

Férfiakban a megfertőződés fő rizikótényezője a szexuális partnerszám, a circumciso protektív hatása a hatékonyabb vírus eliminációval függ össze (14).

A HPV fertőzés férfiakban az anogenitalis területen igen magas százalékban előfordul, ezen belül a HR típusok előfordulása is jelentős (9-10). A férfiak HPV tesztelése – legalábbis kísérleti körülmények között, tudományos vizsgálatokban – technikailag kivitelezhető, a mintavételezés és a laboratóriumi tesztelés (PCR vizsgálatokkal történő kimutatás és genotipizálás) vonatkozásában egyaránt (11). A férfiak HPV fertőzésének természetére vonatkozó hosszmetzeti vizsgálatokban megállapították, hogy a fertőzés átlagosan 6 hónap alatt spontán eliminálódik, 12 hónapon belül a férfiak 75% vált vírusmentessé (12).

Férfiak HPV tesztelésére vett minták összehasonlító vizsgálataiban azt találták, hogy vizelet, prostata exprimatum és ejaculatum minták helyett a peniszről vett hámkaparek vizsgálata a célravezető (10, 12).

Hazai epidemiológiai adatok a Genoid Molekulárbiológiai laboratóriumba 2006. január 1. és 2009. szeptem-

ber 15. között férfiak anogenitalis mintáiból végzett HPV kimutatási és genotipizálási vizsgálatok alapján állnak rendelkezésre. A hazai epidemiológiai eredmények a nemzetközi adatokhoz képest alacsonyabb prevalenciát mutatnak, ami minden valószínűség szerint a mintavételezési hely nagy százalékban helytelen megválasztásának tudható be.

ÖSSZEFOGLALÁS

A férfiak anogenitalis mintáiból végzett humán papillomavírus diagnosztikus vizsgálatok technikai kivitelezése és a HPV okozta problémákkal küzdő párok orvosi ellátásában, a részükre nyújtott counsellingben/tanácsadásában és kezelésben, követésben betöltött szerepének vizsgálatára további tanulmányok elvégzése szükséges.

IRODALOM

- zur Hausen H: Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas *Curr Top Microbiol Immunol.* 1977;78:1-30.
- <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-and-men.htm>
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ et al: Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003 Dec 10;107(5):804-10.
- Bleeker MC, Berkhof J, Hogewoning CJ, et al: HPV type concordance in sexual couples determines the effect of condoms on regression of flat penile lesions. *Br J Cancer.* 2005 Apr 25;92(8):1388-92.
- Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al: Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003 Dec 10;107(5):811-6.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Berkhof J, et al: Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41(5):612-20
- <http://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.htm>
- Bleeker MC, Snijders PE, Voorhorst FJ, et al: Flat penile lesions: the infectious „invisible” link in the transmission of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2006 Dec 1;119(11):2505-12
- Nielson CM, Flores R, Harris RB, et al: Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jun;16(6):1107-14.
- Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, et al: The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis.* 2007 Oct 15;196(8):1146-52.
- Flores R, Abalos AT, Nielson CM, et al: Reliability of sample collection and laboratory testing for HPV detection in men. *J Virol Methods.* 2008 Apr;149(1):136-43. Epub 2008 Feb 14.
- Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, et al: Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis.* 2008 Sep 15;198(6):827-35
- Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, et al: Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners. *Infect Dis.* 2009 Jan 1;199(1):7-13
- Lu B, Wu Y, Nielson CM, et al: Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009 Feb 1;199(3):362-71.

Érkezett: 2009. november 2. • Közlésre elfogadva: 2009. november 10.