

Anális citológia

Tóth Béla dr.¹ ■ Sápi Zoltán dr.² ■ Bánhegyi Dénes dr.³
Marschalkó Márta dr.¹ ■ Kárpáti Sarolta dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
²I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest
³Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Budapest

Bevezetés: Az anális carcinoma incidenciája az utóbbi évtizedekben folyamatosan emelkedett, különösen a humán immundeficiencia vírussal fertőzött homoszexuális populációban. Az anális laphámrák potenciális prekurzora az anális intraepithelialis neoplasia, amelynek elődleges szűrőtesztje a citológiai vizsgálat. *Célkitűzés:* A szerzők a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Országos STD Centrumában humán immundeficiencia vírus pozitív betegeknél végzett anális citológiai vizsgálatok eredményének értékelését tűzték ki célul. *Módszer:* 2011. november 1. és 2014. augusztus 31. között a klinikán 140 betegnél 155 anális citológiai vizsgálat történt. *Eredmények:* A betegek 44%-ánál találtak anális dysplasiát, és mindössze 1,6%-ban high grade laesiót. Nagyobb betegszámú vizsgálatokkal összehasonlítva ez az arány alacsonyabb. *Következtetések:* A vizsgálat felhívja a figyelmet a kockázati csoportban végzett rendszeres szűrővizsgálat fontosságára. *Orv. Hetil., 2015, 156(1), 24–27.*

Kulcsszavak: citológia, anális carcinoma, HIV

Anal cytology

Introduction: The incidence of anal cancer has increased in recent decades, particularly among human immunodeficiency virus infected men who have sex with men. Anal intraepithelial neoplasia is a potential precursor lesion of anal cancer. Anal cytology is the primary screening test for anal intraepithelial neoplasia. *Aim:* The authors aimed to analyze the results of anal cytology of patients with human immunodeficiency virus infection at the National Centre of STD, Department of Dermatology, Dermatocology and Venereology, Semmelweis University. *Method:* 155 anal cytological examinations were performed in 140 patients between November 1, 2012 and August 31, 2014. *Results:* 44% of patients were found to have anal dysplasia, and only 1.6% of patients had high-grade lesions. This rate is lower as compared to published studies including larger number of patients. *Conclusions:* The study underlines the necessity of screening for anal lesions in the population at-risk.

Keywords: cytology, anal carcinoma, HIV

Tóth, B., Sápi, Z., Bánhegyi, D., Marschalkó, M., Kárpáti, S. [Anal cytology]. *Orv. Hetil., 2015, 156(1), 24–27.*

(Beérkezett: 2014. október 20.; elfogadva: 2014. november 13.)

Rövidítések

AIN = anális intraepithelialis neoplasia; HIV = humán immundeficiencia vírus; HPV = humán papillomavírus; HRA = high resolution anoscopy; kART = kombinált antiretrovirális terápia; MSM = (men who have sex with men) homoszexuális férfi

A humán papillomavírusok (HPV) okozta fertőzések a szexuális úton terjedő leggyakoribb fertőzések közé tartoznak, a HPV prevalenciája a szexuálisan aktív korosz-

tályban a legmagasabb. Az ép immunrendszer a HPV-fertőzést rendszerint eliminálja, ezért a fertőzés átmeneti, ezzel szemben immunzupprimált betegeknél – transzplantált, vagy HIV-fertőzött betegeket – a fertőzés perzisztál [1]. A HIV-fertőzött MSM-csoportban az anális HPV prevalenciája magasabb, mint 90% és több HPV-típus együttes jelenléte jellemző, a leggyakoribb típus az onkogén HPV-16 [2], ezért ezeknél a betegeknél nagyobb eséllyel alakul ki HPV-asszociált rosszindu-

latú daganat. Az anális carcinoma incidenciája az utóbbi évtizedekben folyamatosan emelkedett, különösen a HIV-pozitív MSM-populációban, ahol 37-szer magasabb, mint az átlagpopulációban [3], illetve az egyik leggyakoribb nem AIDS-indikátor tumor [4]. A vírusindukált tumor incidenciaemelkedésének a hátterében elsősorban a folyamatos immundeficienciát és a kART-nak köszönhető hosszabb túlélést valószínűsítik [5].

Az anális intraepithelialis neoplasia potenciális prekursora az anális laphámráknak. Patofiziológiája hasonló a többi HPV indukálta intraepithelialis neoplasiahoz, mint a cervicális intraepithelialis neoplasia (CIN), a vulva intraepithelialis neoplasia (VIN), a penis intraepithelialis neoplasia (PIN), vagy az orális intraepithelialis neoplasia (OIN). A HIV-fertőzött MSM-populációban az AIN relatív rizikója 60-szor magasabb, mint az átlagpopulációban [6]. Az AIN kialakulásának rizikófaktorai a perzisztáló HPV-fertőzés (elsősorban HPV-16 és HPV-18), valamint az alacsony CD4+ T-lymphocytaszám (<500/μl) [7]. A kART az AIN kialakulásának kockázatát növeli, mivel a túlélés hosszabb, azonban a kezelésnek nincs vagy minimális hatása van az AIN-ra [1], bár egy 2014-ben közölt vizsgálat a kART-ot protektív faktornak véleményezte az anális dysplasia szempontjából [8].

A CIN-hez hasonlóan, az AIN elsődleges szűrőtesztje a citológiai vizsgálat. Az anális citológiai vizsgálat elvégzése a rizikó csoportban 1–2 évente javasolt, amely költséghatékony eljárás az anális carcinoma megelőzése szempontjából [9]. A módszer szenzitivitását 69–93%-osnak, specificitását 32–59%-osnak találták [10], a kóros anális citológiai vizsgálat pozitív prediktív értéke 95,7% volt [10]. Kóros anális citológiai eredmény esetén proktológiai vizsgálat szükséges. A high resolution anoscopy (HRA) kiváló eszköz az anális dysplasia azonosítására és kezelésére. Kivitelezése hasonló, mint a hagyományos kolposzkópia, az eszköz pedig azonos, amellyel 30-szoros nagyítással lehet átnézni a distalis rectumot, az átmeneti zónát, anális csatornát és a perianális bőrt [1]. Az intraanális dysplasia lapos vagy kiemelkedő, leukoplakiához hasonló laesio, a HPV-fertőzés olyan jeleivel, mint a szurkáltság és mozaicizmus, condylomára jellemzőek a pontszerű erek, míg a neovascularizáció, érkaliber-ingadozás rosszindulatú betegségekre utal [1]. A vizsgálat során lehetőség van biopszia végzésére is.

Vizsgálatunk célja a 2011. november és 2014. augusztusa között HIV-fertőzött MSM-betegeknél végzett anális citológiai vizsgálatok eredményének értékelése. Vizsgálatunk jelentőségét az adja, hogy a HIV-fertőzött MSM-populációban az egyik leggyakoribb nem AIDS-indikátor tumor az anális carcinoma, amelynek prekursora az anális intraepithelialis neoplasia, ennek elődleges szűrővizsgálata az anális citológiai vizsgálat.

Módszer

2011. november 1. és 2014. augusztus 31. között a Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkoló-

giai Klinika Országos STD Centrumában kezelt, illetve konzultált HIV-fertőzött MSM-betegekre terjedt ki. A mintavétel vattapálcával történt, az anális csatornába ellenállásig helyezve, majd rotáló és körkörös mozgás után tárgylemezre forgattuk a vattapálcát, ezt követően a mintát fixáltuk. A citológiai vizsgálat a Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben történt. A citológiai eredmények osztályozása az alábbiak szerint történt: negatív (megtartott hámszerkezet); enyhe dysplasia; enyhe, kisebbrészt közepes dysplasia; közepes dysplasia; közepes, kisebbrészt súlyos dysplasia és súlyos dysplasia. A vizsgált adatok közé tartozott a beteg életkora, aktuális CD4+ T-lymphocytaszám, antiretrovirális kezelés, továbbá a citológiai vizsgálat során az esetleges HPV-fertőzés morfológiai jeleit is vizsgáltuk.

Eredmények

2011. november 1. és 2014. augusztus 31. között a klinikán 155 anális citológiai vizsgálat történt, a vizsgálat 140 HIV-fertőzött MSM-betegen terjedt ki. A betegek átlagéletkora 36 év volt (19–70). A vizsgálat időpontjában 48-an részesültek kombinált antiretrovirális kezelésben. Negatív volt 87 vizsgálat eredménye (56%), ebben a csoportban összesen 2 esetben (2%) észleltük a HPV-fertőzés morfológiai jeleit, 35 beteg (40%) részesült kombinált antiretrovirális kezelésben, a betegek CD4+ T-lymphocytaszámának átlaga 502/μl (74–1357) volt. Enyhe dysplasiát 43 esetben (28%) észleltünk, 12 vizsgálatnál (28%) észleltünk HPV-fertőzésre utaló morfológiai jeleket, 8 beteg (17%) kapott kezelést, a betegek átlagos CD4+ T-lymphocytaszáma 469/μl (34–934) volt. Enyhe, kisebbrészt közepes dysplasiát 8 esetben (5%) észleltünk, HPV-fertőzésre utaló jeleket 2 esetben (25%), 1 beteg (12%) kapott kezelést, a betegek CD4+ T-lymphocytaszámának átlaga 412/μl (80–885). Közepes dysplasiát 14 citológiai vizsgálat (9%) során észleltünk, 5 esetben (36%) HPV-fertőzés morfológiai jeleivel, az átlagos CD4+ T-lymphocytaszám 456/μl (157–752) volt. Közepes, kisebbrészt súlyos dysplasiát 2 vizsgálat (1%) során észleltünk, HPV-fertőzés jelei nélkül, egy esetben a vizsgálat időpontjában a beteg kezelést kapott (50%), a betegek átlagos CD4+ T-lymphocytaszáma 900/μl (600–1201) volt. Súlyos dysplasiát 1 esetben (0,6%) észleltünk, HPV-fertőzésre utaló morfológiai jelek nélkül, a beteg antiretrovirális kezelést nem kapott, a beteg CD4+ T-lymphocytaszáma 548/μl volt. Az eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

A HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott kART ellenére az anális dysplasia incidenciája és prevalenciája folyamatosan emelkedik [11]. A HIV-fertőzés okozta immunsuppressziót és HPV-fertőzést – melynek rizikófaktora a védekezés nélküli szexuális kapcsolat – valószí-

1. táblázat | A 2011. november 1. és 2014. augusztus 31. között végzett anális citológiai vizsgálatok eredményei

	Összesen 155	CD4+ T-lympho- cytaszám	HPV morfo- lógiai jelei nélkül	HPV morfo- lógiai jeleivel
Negatív	87	74–1357/μl (502/μl)	85	2
kART	35		35	0
Enyhe dysplasia	43	34–934/μl (469/μl)	31	12
kART	8		5	3
Enyhe, kisebbrészt közepes dysplasia	8	80–885/μl (412/μl)	6	2
kART	1		0	1
Közepes dysplasia	14	157–752/μl (456/μl)	9	5
kART	3		1	2
Közepes, kisebbrészt súlyos dysplasia	2	600–1201/μl (900/μl)	2	0
kART	1		1	0
Súlyos dysplasia	1	548/μl	1	0
kART	0		0	0

kART = kombinált antiretrovirális terápia.

núsítják a legfontosabb tényezőnek az anális dysplasia kialakulásában a HIV-fertőzött betegeknél [12]. HIV és HPV közötti interakció mechanizmusa egyelőre nem pontosan tisztázott, de valószínűsítik a HPV-antigénekre adott, HIV-fertőzés okozta, csökkent sejtes immunválaszt [13], a fokozott citokinexpressziót (például interleukin-6) [14], amely a HPV-génexpressziót szabályozza, illetve lehetséges, hogy a HIV-1 Tat protein fokozza a HPV E6 és E7 onkogének expresszióját a fertőzött keratinocytákban [15]. Mivel az AIN az anális carcinoma prekuzora, ennek korai diagnózisa és kezelése indokolt. AIN szűrésére citológiai vizsgálatot használunk, a vizsgálat elvégzése a rizikócsoporthoz 1–2 évente javasolt, amely költséghatékony eljárás az anális carcinoma megelőzése szempontjából [9]. A citológiai vizsgálatok eredménye osztályozható a Bethesda-klasszifikáció szerint, ennek megfelelően az eredmény lehet negatív, kóros, neoplasztikus hámlévaltozásokra; atípusos laphámsejtek meghatározható ok nélkül (ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance); enyhe fokú laphám-eredetű intraepithelialis laesio (LISL – low-grade squamous intraepithelial lesion); súlyos fokú laphám-eredetű intraepithelialis laesio (HISL – high-grade squamous intraepithelial lesion); laphámrák [16]. Az anális dysplasia szövettanilag a következő három csoportba osztható: AIN1: az epithelium alsó harmadának érintettsége, AIN2: az epithelium alsó kétharmadának érintettsége, AIN3: a teljes epithelium érintettsége [17], a LSIL az AIN1-nek, a HSIL az AIN2/3-nak felelnek meg [12].

Az általunk használt csoportok közül a negatív a Bethesda-osztályozásnak megfelelően szintén negatív, az enyhe dysplasia LISL-nak felel meg, az enyhe, kisebbrészt közepes dysplasia, a közepes dysplasia, a közepes, kisebbrészt súlyos, valamint a súlyos dysplasia HISL-nek felel meg. Vizsgálatunkban a betegek 44%-ánál találtunk anális dysplasiát, és 1,6%-ban high grade laesiót, összehasonlítva nagyobb betegszámú vizsgálatokkal, ez az arány alacsonyabb. *Palefsky és mtsai* által 2005-ben közölt, 357 HIV-fertőzött MSM-betegről kiterjedő vizsgálatában a betegek 81%-ánál találtak AIN-t, a betegek 52%-ánál volt high grade laesio (AIN2/AIN3) [18]. *Kreuter és mtsai* 446 HIV-fertőzött MSM-betegről vizsgálva 71,5%-ban észleltek anális dysplasiát, 35%-ban találtak high grade AIN-t (AIN2/AIN3/HISL), 2,5%-ban anális carcinomát [12]. Az eltérő arány adódhat a nagyobb betegszámból, valamint az általunk gondozott betegek jobb immunstátusából – mivel az előrehaladott HIV-fertőzött betegek kezelése és gondozása a jelenleg hatályos jogszabály értelmében a Szent László Kórházban történik –, továbbá a fenti vizsgálatokban a betegnél HRA is történt, amellyel célzott mintavétel, illetve biopszia is végezhető.

Optimális esetben az anális citológiai vizsgálat és a HRA egy időben végezhető, utóbbi esetben biopsziára és kezelésre is lehetőség van. Amennyiben erre nincs lehetőség, és a citológiai eredmény abnormalis, a betegnél proktológiai vizsgálat szükséges. Az általunk vizsgált betegek esetében az összes enyhe, kisebbrészt középsúlyos; középsúlyos; középsúlyos, kisebbrészt súlyos és súlyos dysplasiát eredményező vizsgálat esetén, valamint HPV-fertőzésre utaló morfológiai jelek esetén (39 beteg) proktológiára irányítottuk a betegeket. A betegek közül összesen 10 jelent meg proktológiai szakrendelésen (26%), 5 betegnél condylomaeeltávolítás történt, ezek közül 2 betegnél véleményezett a citológiai vizsgálat HPV-fertőzésre utaló morfológiai jeleket.

Habár AIN kezelésével kapcsolatban jelenleg nem állnak rendelkezésre nagy betegszámú, kontrollált vizsgálatok, abban a szakértők egyetértenek, hogy minden high grade és klinikailag látható laesiót kezelni kell, mivel a betegnél rövid idő alatt kialakulhat az anális carcinoma [1, 12]. A kezelés lehet ablatív, mint elektrokauter, lézer, valamint lokális, mint imiquimod, triklórecetsav, 5-fluorouracil, a sebészi kezelés esetén magas a kiújulási ráta és gyakoriak a szövődmények [1].

Az anális citológiai vizsgálat elvégzése a rizikócsoporthoz 1–2 évente javasolt [9], low grade, illetve high grade dysplasia esetén fél, illetve negyedévente javasolt a kontroll, természetesen proktológiai vizsgálatokkal együtt [12].

Az anális carcinoma és HPV-fertőzés között okozati összefüggés van [12]. 2009-ben közölt két metaanalízis alapján az anális carcinomák 73,4%-át, illetve 65,6%-át okozza a HPV 16-os genotípusa [19, 20]. A fent említett *Kreuter és mtsai* által közölt 446 HIV-fertőzött MSM-betegről kiterjedő vizsgálatban az anális carcinomák 55%-a volt HPV-16-pozitív. Amennyiben a HPV-

vakcina férfiakban is hasonlóan effektív a HPV-16 okozta fertőzés prevenciójában, mint nők esetében, az anális carcinomák jelentős hányada megelőzhető lenne [12].

Következtetések

Az anális dysplasia a HIV-fertőzött MSM-populáció jelentős hányadában jelen van, a high grade laesiók ezen betegek között gyorsan progrediálnak anális carcinomába, ezért fontos ezen laesiók korai diagnózisa és kezelése. Az anális dysplasia szűrésére a rizikócsoporthoz évente végzett anális citológiai vizsgálat költséghatékonynak bizonyult.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a hozzá kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. B.: A kézirat összeállítása. S. Z.: Az anális citológiai vizsgálat elvégzése. B. D., M. M., K. S.: A kézirat szerkesztése és korrigálása. A szerzők a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kreuter, A., Wieland, U.: Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2009, 22(2), 109–114.
- [2] Palefsky, J. M., Holly, E. A., Ralston, M. L., et al.: Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV) -positive and HIV-negative homosexual men. *J. Infect. Dis.*, 1998, 177(2), 361–367.
- [3] Frisch, M., Biggar, R. J., Goedert, J. J.: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92(18), 1500–1510.
- [4] Shiels, M. S., Cole, S. R., Kirk, G. D., et al.: Meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009, 52(5), 611–622.
- [5] Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., et al.: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370(9581), 59–67.
- [6] Palefsky, J.: Human papillomavirus-related tumors in HIV. *Curr. Opin. Oncol.*, 2006, 18(5), 463–468.
- [7] Critchlow, C. W., Surawicz, C. M., Holmes, K. K., et al.: Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS*, 1995, 9(11), 1255–1262.
- [8] Hidalgo-Tenorio, C., Rivero-Rodriguez, M., Gil-Anguita, C., et al.: Antiretroviral therapy as a factor protective against anal dysplasia in HIV-infected males who have sex with males. *PLoS ONE*, 2014, 9(3), e92376.
- [9] Goldie, S. J., Kuntz, K. M., Weinstein, M. C., et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*, 1999, 281(19), 1822–1829.
- [10] Cranston, R. D., Hart, S. D., Gornbein, J. A., et al.: The prevalence, and predictive value, of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int. J. STD AIDS*, 2007, 18(2), 77–80.
- [11] Kreuter, A., Brockmeyer, N. H., Altmeyer, P., et al.: Anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2008, 6(11), 925–934.
- [12] Kreuter, A., Potthoff, A., Brockmeyer, N. H., et al.: Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br. J. Dermatol.*, 2010, 162(6), 1269–1277.
- [13] Palefsky, J. M.: Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women. *Semin. Oncol.*, 2000, 27(4), 471–479.
- [14] Arany, I., Muldrow, M., Tyring, S. K.: Correlation between mRNA levels of IL-6 and TNF alpha and progression rate in anal squamous epithelial lesions from HIV-positive men. *Anticancer Res.*, 2001, 21(1A), 425–428.
- [15] Vernon, S. D., Hart, C. E., Reeves, W. C., et al.: The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Res.*, 1993, 27(2), 133–145.
- [16] Wright, T. C. Jr., Cox, J. T., Massad, L. S., et al.: 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 2002, 287(16), 2120–2129.
- [17] Fenger, C., Nielsen, V. T.: Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. A*, 1981, 89(6), 463–465.
- [18] Palefsky, J. M., Holly, E. A., Efride, J. T., et al.: Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*, 2005, 19(13), 1407–1414.
- [19] De Vuyst, H., Clifford, G. M., Nascimento, M. C., et al.: Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int. J. Cancer*, 2009, 124(7), 1626–1636.
- [20] Hoots, B. E., Palefsky, J. M., Pimenta, J. M., et al.: Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int. J. Cancer*, 2009, 124(10), 2375–2383.

(Tóth Béla dr.,
Budapest, Mária u. 41., 1085
e-mail: toth.bela@med.semmelweis-univ.hu)