

Dr. Langmár Zoltán^{1,2}, Langmár Balázs³, Dr. Kornya László²

A humán papillomavírus-fertőzés mint globális népegészségügyi probléma

A fejlett országokban a méhnyakrák előfordulása folyamatosan csökkenő tendenciát mutat, amely a jól szervezett szűrőprogramoknak, a lakosság egészség tudatos magatartásának, továbbá a hatékony felvilágosító tevékenységnek köszönhető. Világviszonylatban ötmillió új méhnyakrákos megbetegedéssel számolhatunk, amelyeknek fele halálos kimenetelű. Sajnos hazánk az EU tagállamai között második/harmadik helyen áll mind az előfordulási gyakoriság, mind a halálozás tekintetében. Magyarországon 2004-ben 1250 új méhnyakrákot fedeztek fel. A korszerű kezelések hatására a mortalitási mutatók az elmúlt 3 évben ugyan javultak, de ennek ellenére még napjainkban is évi 450 körüli halálesettel kell számolnunk. Magyarországon a betegség incidenciája és mortalitása jóval magasabb, mint az európai átlag, amely nagy kihívás elé állítja a hazai egészségügyet az ellátás minden szintjén.

A méhnyakrák kialakulásában a magas kockázatú humán papillomavírusok (HPV) kóroki szerepe egyértelműen bizonyított. A HPV-fertőzés a leggyakoribb szexuális úton terjedő betegség, ami a népesség több mint 80%-át sújtja. A HPV-fertőzés egy alapvetően fontos etiológiai tényező a méhnyakrák esetében, valamint bizonyított szerepe van számos egyéb tumor (a szeméremtest rosszindulatú daganata, fej-nyaki tumorok) kialakulásában is. A HPV prevalenciája a 20-25 év közötti korosztályban a legmagasabb, majd az életkor emelkedésével lassan csökken. Legalább 80% az esélye annak, hogy egy nő élete során HPV-fertőzésen esik át. A fertőzések jelentős része azonban szubklinikai, és a HPV kb. 3-6 hónap alatt, az egészséges immunrendszer

működése kapcsán eliminálódik a szervezetből.

A HPV jellemzői, típusai

A HPV kicsiny, körkörös DNS-szállból és az azt körülvevő ún. kapszid fehérjéből álló vírus. Napjainkra több mint 100 típusát azonosították. Az emberi fertőzést okozó vírusok közül egyes típusok a bőrön és a nyálkahártyákon okoznak jóindulatú elváltozásokat, elsősorban szemölcsöket. Bizonyított azonban, hogy más típusok rosszindulatú daganatok kialakulásához vezethetnek, elsősorban a méhnyak, hüvely, szeméremtest, penis, húgycsőnyílás, végbél, garat, nyelőcső környékén. A HPV közel 40 altípusa a nemi szervek fertőzéséhez társul. Daganatkeltő potenciáljuk alapján három fő csoportba soroljuk őket. Az alacsony rizikójú (low-risk) csoportba tartozó HPV-típusok (6, 11, 42, 43, 44) jóindulatú elváltozásokat, leggyakrabban condylooma accuminatumot okoznak. A gégepapillómák kialakulásáért is az alacsony rizikójú (low-risk) HPV-típusok felelősek, amelyek jelentős népegészségügyi szerepe van. A közepes rizikójú csoportba a 35, 51, 52, 58 típusok tartoznak. A magas rizikójú (high-risk) típusok közül a HPV-16 és -18-as típusok közel 70%-ban mutathatók ki méhnyakrákból származó szövetmintákban. További magas kockázatú HPV típusok a 31, 33, 39, 45, 56, 59 és 68. A HPV-45 és -31 a harmadik és negyedik leggyakrabban előforduló típusok, amelyek egyre nagyobb számban járulnak hozzá a méhnyakrák kialakulásához. Összességében a négy HPV típus (HPV-16, -18, -45, -31) a rosszindulatú méhnyakdaganatok 80%-ának kialakulásáért felelős.

A HPV-fertőzés folyamata

A HPV-fertőzést követően hosszú idő telik el a rák kialakulásáig. A daganat előtti elváltozás, az ún. „cervicalis intraepithelialis neoplasia” (CIN I, II, III) és az in situ carcinoma nyomon követhető ezen idő alatt. Meisels vetette fel először, hogy a CIN papillomavírus

fertőzés következménye lehet. Ugyanabban az évben zur Hausen leírta, hogy a HPV epithelialis vagy fibroepithelialis proliferációt indít el.

A HPV-fertőzés közvetlen kontaktus útján történik. A nyálkahártyára lokalizálódó fertőzések esetén az átvitel szexuális úton, vagy a szülés alatt történhet. A fertőzés lappangásának ideje a kontaktust követően 3 héttől 8 hónapig terjed. A klinikai manifesztáció alapján az infekció három típusa különíthető el. A látens formában nincs panasz, nincs morfológiai eltérés és csak HPV-DNS hibridizációs technika segítségével lehet a diagnózist felállítani. A szubklinikai formában mind citológiai, mind szöveti atípiát kimutatható. A klinikai forma legtöbbször, mint condylooma accuminatum vagy ún. mikro-papillomatosis manifesztálódik. A HPV elsősorban nemi érintkezés útján terjed, beleértve az orális-genitális átvitelt is. Számos tényező, így a dohányzás, promiszkuitás, egyéb vírus- vagy bakteriális fertőzés fennállása, immunhiányos állapot (HIV, gyógyszer), táplálkozási és genetikai tényezők stb. együttható kockázati faktorként szerepelnek. A dohányzás abbahagyása elősegíti a vírusok kiürülését, és a sejteltérések visszafejlesztését. A HPV a laphámsejteket (keratocytákat) fertőzi elsősorban, különösen a bazális rétegben elhelyezkedőket.

A fertőzés sokáig rejtve maradhat a fertőzés helyén a nyálkahártya sejteiben, majd – ismeretlen okból – ún. produktív fázisba lép. Ennek következtében nagy mennyiségű vírus kerül a környezetbe, a női genitáliák esetén leggyakrabban a hüvelybe. Ebben a stádiumban a fertőzőképesség igen nagy. Az esetek egy részében a HPV DNS-e integrálódhat a fertőzött sejt DNS-ébe, elindítva az onkoproteinek és más mechanizmusok segítségével a daganatos átalakulást. A sejtek érésével párhuzamosan halad a vírusrészcskék érése is. Először az ún. korai antigének („early”, E antigén), majd a késői („late”, L1, 2) antigének termelődnek. Az E antigének közül a legfontosabbak az E6, 7, amelyek a vírus onkoproteinjei. Ezek termékei a tumor-

Dr. Langmár Zoltán^{1,2}, Langmár Balázs³, Dr. Kornya László²

¹ Semmelweis Egyetem, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

² Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

³ MEDI-GYN Egészségügyi Szolgáltató Bt, Budapest

Levelezés: Dr. Langmár Zoltán, 1082 Budapest, Üllői út 78/A

szuppresszor génekkel, így a p53 és a Rb géntermékekkel interferálnak. A HPV-ra adott celluláris (T-sejtek) és a humorális (B-sejtek, antitestképzés) immunválasz gyenge és erősen típus-specifikus. Ennek számos oka van, kiemelendő, hogy a vírussal fertőzött sejtek közül az érett sejtekben elhelyezkedők, a „legfelszínebbek” hordozzák csak a leginkább immunogén L1 proteint. Ezen sejtek leválnak a hámrétegről, így a bennük lévő HPV-L1 nem fejtheti ki erősen immunogén hatását. Nincs viraemia, nincs cytolysis, nem alakul ki gyulladásos reakció sem, azaz lényegében nincs „vészjelzés” a szervezet számára.

A HPV előfordulása

Méhnyakrák esetében hazánk az EU-tagállamok között második/harmadik helyen áll mind a gyakoriság, mind a halálozás tekintetében. Ez évente kb. 1500 új eset felismerését és 500 nő halálozását jelenti. A HPV-fertőzést követően azonban általában hosszú idő telik el a rosszindulatú daganat kialakulásáig. A HPV szempontjából veszélyeztető tényezők a szexuális partnerek nagy száma, a korai első coitus, a fiatal kor és bizonyos hormonális behatások. A HPV- pozitívitas gyakorisága egyenes arányban áll a szexuális partnerek számával és fordított összefüggést mutattak ki a kedvező jövedelmi viszonyokkal. A fogamzásgátló módszerek (orális fogamzásgátlók illetve barrier módszerek) lényegesen nem befolyásolják a HPV-fertőzés gyakoriságát. A cervicalis HPV-infekció gyakorisága fiatal nőknél, akik legalább 10 éve élnek szexuális életet, 15-30% között van. A reprodukív életkorú női lakosság körében a jelentős HPV- fertőzöttség arra utal, hogy ennek népegészségügyi vonatkozásaira az eddigienél lényegesen nagyobb gondot kell fordítani. A prospektív vizsgálatokkal párhuzamosan a szexuális partnerek ellenőrzése is fontosnak látszik, mivel mind a nő-, mind a férfibetegektől származó urogenitális tumorokban ugyancsak HPV mutatható ki, bár gyakoriságuk eltér: a látens vírusfertőzés nőknél kétszer gyakoribb.

A HPV szűrése

A nőgyógyászati szűrővizsgálat célja, hogy legkésőbb a rákmegelőző állapotban felismerésre kerüljön a betegség. A klasszikus nőgyógyászati rákszűrés módszerei a nőgyógyászati

vizsgálat (inspekció), a sejtkenet vétel (cytologiai vizsgálat) és a kolposzkópia. A HPV-fertőzés lehet átmeneti vagy állandó. A HPV-fertőzések diagnosztizálására világszerte számos géndiagnosztikai (hibridizációs) módszer került bevezetésre. *Mekert és munkatársai* 1993-ban már a PCR-módszert alkalmazták a vírus kimutatására. A HPV-szűrés klinikai jelentősége a rákmegelőző állapotok diagnosztizálásában, továbbá az ún. alacsony fokozatú hámelváltozások hátterében lévő onkogen típusok meghatározásában van. A molekuláris diagnosztika a citológiai vizsgálattal együtt nagyobb biztonságot nyújt, mint az ismételt, önmagában végzett citológiai vizsgálat.

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

Szűrési irányelvek a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium hivatalos útmutatója alapján

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

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

1. Sejtkenet-negatív, kolposzkópia pozitív:

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

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

tívva válása az első jele a folyamat visszafelődésének.

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

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

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

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

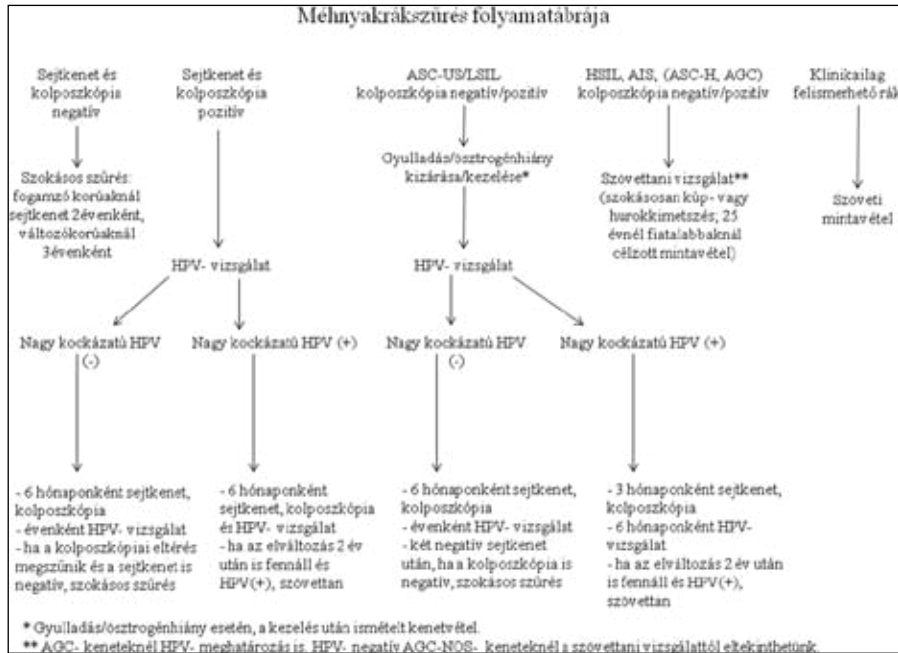
3. HSIL, AIS, ASC-H, AGC (HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions, AIS: endocervical adenocarcinoma in situ, ASC-H: atypical squamous cells, cannot rule out high-grade squamous intraepithelial lesion, AGC: atypical glandular cells). A Bethesda-rendszer három fokozatra osztja a kóros mirigysejteket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

a.) Ha egyértelműen nem észlelhető a daganat klinikai vizsgálattal, a nyakcsatornából is mintát kell venni (curettagé) napokkal a kúp- vagy hurok-kimetszés előtt, mert ha a szövettani vizsgálat rákot igazol, a folyamat legalább IB-stádiumú. Ellátása Wertheimer-szerűn abdominalis radikális hysterectomia és kismedencei lymphadenectomia.

b.) A HSIL-(ASC-H)-leleteknél a kúpkimetszés (konizáció) a leghatékonyabb, 25 év alatt a kolposzkóppal vezérelt szövettani mintavétel javasolt. Amennyiben súlyos fokú displázia (CIN3), vagy kezdeti invazív folyamat igazolódott, kúpkimetszést kell végezni.

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

1. ábra



A méhnyakrák szűrésének ajánlott hazai alapirányelvei

vizsgálat. Ezeket a vizsgálatokat fél-évente kell ismételni. Két negatív eredményt követően visszatérhetünk a szokásos gyakoriságú szűrésre. A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium irányelveket fogadott el a méhnyakszűrésről, ennek rövidített változatát az 1. ábrán foglaltuk össze.

A jövő lehetséges útjai

Európában keresik azokat a megoldásokat, amivel egyszerűbbé, érzékenyebbé és specifikusabbá lehetne tenni a szűrést. A hagyományos citológiai vizsgálat meglehetősen szubjektív, és jelentősen függ a vizsgáló gyakorlottságától. Több próbálkozás is volt és van arra, hogy helyettesítsék a módszert más, nagyobb érzékenységgé és fajlagosságú eljárással, de egyelőre a rutin gyakorlatba is bevezethető módszert nem tudtak kidolgozni. Azokban az országokban, ahol jól szervezett szűrés folyt és folyik (Dánia, Finnország, Izland és Svédország), a méhnyakrák előfordulása bizonyítottan csökkent. Az Egyesült Királyságban, ahol 1980-tól a szűré-

seken részt vevők arányát 25%-ról 85%-ra emelték, évi 7%-kal csökkent a halálozási arány, és ez a kedvező tendencia a mai napig észlelhető. A hazai halálozási arányok sajnos meglehetősen magasak. Az ÁNTSZ szűréssel foglalkozó csoportjai keresik az utat, hogy ismét növekedjen a szűrésen megjelenők száma. Ennek több módszerét is kidolgozták. Egyike a kommunikáció javítása, illetve a szűrés fontosságának minden fórumon való hangoztatása. Számos oka lehet a szűrés alacsony határfokának, köztük a nők érdektelensége, ami megfelelő kommunikációval kiküszöbölhető lenne. Az egészségügyi személyzetnek meg kell győznie a lakosságot a szűrés fontosságáról. Így lehetne a halálozási számadatokon is javítani, mert elfogadhatatlan, hogy a XXI. században még meghaljanak egy 100%-ban gyógyítható betegségben! Az elsődleges megelőzés legfontosabb eszköze a HPV-elleni profilaktikus oltóanyagok minél szélesebb körű alkalmazása, amely tovább fokozható az önkormányzatok, illetve a későbbiekben a társadalombiztosító anyagi támogatásával.

Irodalomjegyzék:

- Ogunmodede F és mtsai: *Human papillomavirus infections in primary care.* Clin. Med. Res., 2007,4,210-7.
- Kásler M (szerk): *A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei.* Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008.
- Papp Z (szerk): *A szülészeti-nőgyógyászati tankönyv.* Budapest, 2007, 15.fejezet,481-492.
- Döbrössy L: *Megelőzés az alapellátásban.* Medicina Kiadó, Budapest, 2004.
- Schaff Zs: *A humán papillóma-vírus (HPV)- fertőzés patogenezise és immunológiája.* Magyar Belorvosi Archivum, 2008,2,42-43.
- Cseh I és mtsai: *Humán papillomavírus (HPV) infekció prevalenciája Magyarországon.* Magy. Nőorv. Lapja, 1998, 61,2-9.
- Smith JS és mtsai: *Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: meta-analysis update.* Int. J. Cancer, 2007,3,621-632.
- Munoz N és mtsai: *Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective.* Int. J.Cancer, 2004,2,278-285.
- Zur Hausen H: *Human papillomaviruses and their possible rate in squamous cell carcinoms.* Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1977; 78,1.
- Evander M és mtsai: *Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study.* J. Infect. Dis., 1995,171,1026-1030.
- Melkert WJP és mtsai: *Prevalence of HPV in cytologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent.* Int. J. Cancer, 1993,53,919-923.
- Bószé P és mtsai: *A méhnyakrák szűrésének szempontjai: hazai irányelvek.* A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium útmutatója. Nőgyógy. Onkol., 2009,14,11-17.
- Kovács É és mtsai: *Késlekedés az onkológiai ellátásban.* A háziorvos és a betegek szerepének vizsgálata. Orv. Hetil., 2011,34,1371-1376.
- Ádány R. és mtsai: *Az alapellátás társadalmi, strukturális és finanszírozási átalakítása, mint a hazai népegészségügyi helyzet javításának eszköze.* Népegészségügy 2009, 87, 117-122.
- Bardi J. és mtsai: *A háziorvos és az onkológiai éberség – Tapasztalatok a daganatok felismeréséről és alapellátási kivizsgálásáról.* Magy. Onkol., 2011, 55 (in press)
- Rurik I. és mtsai: *Háziorvosi tapasztalatok az első közfinanszírozott lakosságszűrési programmal.* Orv. Hetil., 2006. 147, 2507-2513

Az első hosszú hatású follikulus-stimuláló szer

Magyarországon a páciensek számára hozzáférhetővé vált az ELONVA® (corifollitropin-alfa injekció), egy új terápiás lehetőség a meddőség kezelésében. Az ELONVA-t asszisztált reprodukciós eljárásokkal végzett programban résztvevő nőknél GnRH-antagonistával együtt adva kontrollált petefészek-stimulációra (controlled ova-

rian stimulation, COS) törzskönyvezték a többszörös tüszőérés elősegítésére. Az ELONVA ajánlott adagjának egyszeri, szubkután injekcióban való beadása helyettesítheti a COS kezelési ciklus során az első hét naponként adandó bármelyik rFSH (rekombináns follikulus-stimuláló hormon) készítményt.