

A HPV mint „interdiszciplináris vírusfertőzés”

KOISS RÓBERT DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: koiss5@freestart.hu

2015. március 20–21-én rendeztük meg a Magyar Méhnyak-kórtani és Kolposzkópos Társaság által szervezett I. Interdiszciplináris HPV Kongresszust Magyarországon.

A kongresszus elsődleges célja volt a HPV-fertőzéshez köthető betegségek megelőzési lehetőségeinek, korai felismerésének a bemutatása, a szűrési módszerek változásának és a HPV biológiai viselkedésének ismertetése. A méhnyakszűrési részben elhangzott előadások rámutattak, hogy a szervezett méhnyakszűrés eredményesebb, mint az alkalmoszerű (opportunistikus) szűrés. A magyarországi méhnyakrák okozta rossz megbetegési és halálzási mutatók elsősorban a szűrésen való kis részvételi aránnyal magyarázhatók. Az átszűrési arány javításának céljából indult európai uniós támogatású védőnői méhnyakszűrés előzetes eredményei biztatóak. Több mint 2500 védőnő csatlakozott a kezdeményezéshez, ezáltal biztosítva az országos lefedettséget.

Az új méhnyakszűrési irányelv megalkotásához szolgáltattak bizonyítékokat az elhangzott további előadások. Az előadók egyetértettek abban, hogy a hagyományos sejtkenetvizsgálatokhoz képest a HPV-DNS-vizsgálat negatív előrejelző értéke CIN3+ esetekben jóval nagyobb (75, illetve 99%) a 25–65 éves korosztályban. Az új irányelv kidolgozásában a HPV-fertőzés mint a méhnyakrák oki tényezője és annak biológiai viselkedése adta az alapot. Fontos hangsúlyozni, hogy életkor szerinti szűrés fogalmazódott meg, mely szerint 21 éves kor alatt nem végzünk méhnyakszűrést, 21–24 éves kor között a sejtkenetvizsgálat indokolt, míg 65 éves kor felett nem szükséges a méhnyakszűrés, amennyiben 50 éves kortól az utolsó 3 szűrés eredménye negatív, és nem volt CIN2+ vagy méhnyakrák. Változás a 25–65 év közötti nők szűrésében történt, ahol a HPV-DNS és a sejtkenet együttes vizsgálata javasolt, részben a szűrés érzékenységének fokozása, részben az együttes szűrővizsgálat közel 100%-os negatív előrejelző értéke miatt. Ez azt is jelenti, hogy az eddigi hagyományos sejtkenet negatív eredménye által biztosított háromévenkénti szűrési intervallum a HPV-DNS és a sejtkenet együttes negativitása esetén 5 évre emelhető. A HPV elleni oltásban részesültekre ugyanaz a szűrési eljárásrend vonatkozik, mint a nem oltottakra, a rövid nyomkövetési idő miatt. Nagyon megfontoltan ismertették az új szűrés során kiszűrt nem

negatív nők vizsgálatát, valamint követését. A HPV-pozitív, kétes sejtkenetvizsgálati eredményű (ASCUS, LSIL) esetekben a biojelzők (p16, Ki67) vizsgálata segíthet a pontos kórisme felállításában, míg a súlyos eltérést mutató sejtkenetek esetében a kolposzkópos vizsgálat segíthet az elváltozás helyének és nagyságának megítélésében, a szükséges beavatkozás formájának megválasztásban. A nem negatív esetekben az életkor döntő fontosságú, mind a diagnosztikai lépések megválasztásában, mind a kezelés meghatározásában. Az eddig ismert és forgalomban lévő biojelzők mellett egy újabb sejtfehérjéről is tartottak előadást. Ez a fehérje ígéretesnek tűnik a HPV-pozitív, de sejtkenetnegatív minták kórjósolatának megítélésében. Nagy vitát kavart a kolposzkópos vizsgálat helye és szerepe a méhnyakszűrésben. Egyetértés született, hogy a kolposzkópos vizsgálat nem része a méhnyakszűrésnek, de egy szakember kezében értékes kórismézési módszer a nem negatív eseteknél.

A méhnyakrák megelőzésben a másodlagos prevenció mellett előadások hangzottak el az elsődleges megelőzésről. Egyértelműen elfogadták a HPV elleni oltás alkalmazását a tizenévesek korosztály mellett az idősebb, nemi életet élő nők körében is. Az adatok alátámasztották, hogy az oltás kellő hatékonysággal véd az oltóanyagban lévő vírustörzsek által okozott betegségek ellen. Erre nagyon jó példaként szolgáltak a négy összetevőjű oltással a nemi szemölcsök vonatkozásában szerzett tapasztalatok. Az Ausztráliában elvégzett klinikai vizsgálat igazolta, hogy mind a tizenéveseknél, mind a fiatal felnőttkorban (26–30 éves) adott oltás rövid időn belül drámaian csökkentette a nemi szemölcsök előfordulási arányát az oltott csoportban a nem oltottakhoz képest. Ezenfelül az is bebizonyosodott, hogy a nyájjimmunitás működik: a nem oltott ellenkező neműek, a heteroszexuális férfiak körében is jelentősen csökkent a condylomák aránya, szemben a homoszexuális férfiakhoz képest, akiknél az 5 éves nyomkövetési időszak alatt nem változott a nemi szemölcsök előfordulási aránya. A kvadrivalens védőoltás igazolta hatékonyságát, és bebizonyította a nemi szemölcsökkel szembeni jelentős védőképességét, amelynek fontosságára a bőrgyógyászati szakcióban többször is felhívták a figyelmet. A férfiaknál előforduló kiújuló nemi szemölcsök (penis, perianalis régió) esetén javasolt a szifilisz és a HIV szerológiai vizsgálata. A tanácsadás (terjedés módjainak ismertetése, az intim szőrzet borotválásnak kerülése)

mellett a férfiak figyelmét is fel kell hívni az elsődleges megelőzés fontosságára. A férfiaknál a condyloma accuminatum megelőzésére alkalmazott négykomponensű védőoltással szerzett kedvező tapasztalatokról is beszámoltak.

Egyértelműen bizonyítást nyert, hogy a szerzett immunhiányos állapotokban (HIV) a HPV elleni védőoltás több mint elsődleges megelőzés, mert a betegség gyakran kiújul, és a kórlefolyás súlyosabb, mint az egészséges immunrendszerű egyénnél.

A tünetmentes férfiaknál a nemi szervek HPV-fertőzésének szűrése nem megoldott, mert nincs az FDA által elfogadott laboratóriumi módszer. A nemi szervi HPV-fertőzés férfiakban gyakori, de közel 100%-ban eltűnik. A veszélyeztetetteknel (MSM, HIV-pozitív férfiak) azonban javasolt a HPV-DNS-vizsgálat elvégzése, különösen az végbélglyűrű és a végbél körüli bőr területéről. A HPV okozta perianalis condylomák mellett a Bowenoid papulosisról is szó esett. Jellegzetességük, hogy sokszor visszafejlődnek, míg a HPV16-fertőzéshez köthető Morbus Bowen valódi in situ ráknak tekinthető. Ez utóbbi betegség konzervatív kezelésre jól reagál, ha időben fedezik fel. Az analis intraepithelialis neoplasiára hívhatja fel a figyelmet a hosszú ideje fennálló, ismeretlen eredetű viszketés. Ennek gyanúja esetén a nagy kockázatúknál javasolt a HPV-meghatározás mellett a végbél sejtvizsgálata is. A valódi végbélrák előfordulási gyakorisága kicsi, az MSM, HIV-pozitív és az immungátló kezelés alatt álló csoportokban azonban komoly esélye van a betegség kialakulásának.

A HPV-fertőzéshez köthető daganatok közel 90%-a a méhnyakrák. Ezt követően a szeméremtest-, a hüvely- és a végbélrák mellett a fej-nyaki daganatok jelentősége is fokozódott az elmúlt évtizedekben. Korábban a fej-nyaki daganatos betegek a rossz szociális körülmények között élő, elégtelen szájhigiénával bíró, dohányos, alkoholista férfiak közül kerültek ki. Napjainkban azonban emelkedett a fiatal (30–35 év közötti) férfiak körében a középgarat és szájüregi rákok száma. Ezekre a betegekre nem jellemző a túlzott alkoholfogyasztás vagy a dohányzás. Ezen fiataloknál a daganatok elsősorban az oropharynxban, valamint a nyelvgyöknel helyezkednek el, jellemző rájuk a HPV16-pozitivitás, és a verrucosus vagy basaloid szövettani forma. A HPV16 okozta mesopharynx-daganatok nemcsak szövettani megjelenésükben, hanem kezelésükben és kórjóslatukban is különböznek a HPV-negatív fej-nyaki daganatoktól. Míg a HPV16-hoz köthető fej-nyaki daganatok kemo- és sugárkezelésre érzékenyek, jó kórjóslatúak, a káros szenvedélyhez köthető, HPV-negatív daganatok sebészi kezelést igényelnek,

és kedvezőtlen lefolyásúak a kiterjesztett sebészeti beavatkozás ellenére is. Manapság még nincs kidolgozva a fej-nyaki daganatok szűrővizsgálati módszertana, abban azonban meg egyezés született, hogy a fiatal életkorban észlelt daganatok esetében HPV-DNS kimutatása és a p16 immunhisztokémiai vizsgálata szükséges a betegség kezelésének megválasztásához, valamint a kórjóslat megítéléséhez.

Tekintettel arra, hogy a HPV-pozitív oropharyngealis daganatok hozzávetőleg 90%-ából a HPV16-os típus volt kimutatható, ezért a HPV elleni oltás – amennyiben a vírussal való találkozás előtt beadják – sok HPV-pozitív fej-nyaki daganat kialakulását előzhetné meg.

A szűrővizsgálati módszerek kidolgozásának az alapját a HPV-fertőzés és a vírus biológiai viselkedése adta. A patológusok a hagyományos szövettani értékelés mellett a HPV okozta daganatképződés lépcsőinek kimutatására szolgáló immunhisztokémiai módszereket is bemutatták. Ismertették a LAST nevezéktant (Lower Anogenital Squamous Terminology), amelynek lényege, hogy a HPV okozta rákelőző hámlévaltozásoknak egységesített legyen a szövettani nevezéktana függetlenül a régiótól, és egységes legyen az a diagnosztikai út, amellyel a betegség igazolható. Ennek megfelelően a HPV biológiai viselkedése két úton képezhető le. Az egyik esetben a vírus átmenetei fertőzését látjuk, produktív képességével (enyhe elváltozás), míg a másik esetben a vírus tartós fertőzéséhez köthető a sejtátalakító képessége: súlyos elváltozás jelenik meg. A legnagyobb előnye a LAST-nak az, hogy megszüntette a bizonytalan súlyossági fokú intraepithelialis neoplasia-2 eseteket a biomarkerek használatával. A p16 (ciklindependens kináz) túlműködése a HPV sejtátalakító képességét igazolja, ezzel egyértelművé téve, hogy a szövettani minta súlyos rákmegelőző állapotot mutat. A kétes szövettani mintáknál a p16-negativitás a vírus produktív állapotára utal, amely kizárja a súlyos fokú rákelőző állapot lehetőségét. Ennek a biojelzőnek a napi gyakorlatban való rendszeres alkalmazása jelentősen csökkenthetné a szükségtelen műtéti beavatkozások számát, és lehetőséget teremtene az egyénre szabott kezelés kidolgozására.

A HPV-fertőzés okozta megbetegedések ismerete sok szakmát magában foglaló tudományággá nőtte ki magát. Ezért tartottuk fontosnak, hogy szervezzünk egy olyan kongresszust, ahol bemutathattuk témák szerint a HPV okozta elváltozásokat, de egyben szakmától függetlenül, közösen gondolkodjunk a szűrés, a kórismézés és a kezelés lehetőségeiről.

A magyar nyelv a legrégebb és legdicsőségesebb emlékműve nemzeti önállóságunknak és szellemi függetlenségünknek.

Nemesánszky Elemér
MONy 2003, 2