

Az emberi papillomavírus DNS-ének előfordulása a méhnyakban: népszerűségi megoszlás

BŐSZE PÉTER DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

BEVEZETÉS Az emberi (humán) papillomavírus (HPV) okozta fertőzések világszerte a leggyakoribb nemi érintkezéssel terjedő (STD) betegségek, a fejlett és a fejlődő országokban is elterjedtek, az utóbbiakban a vezető halálokoknak is egyike. HPV-vel a legtöbb nő élete folyamán legalább egyszer, rendre azonban többször is fertőződik.

A MÉHNYAKBAN ELŐFORDULÓ HPV-DNS-EK ARÁNYA NEGATÍV SEJTKENETŰ NŐKNÉL Több évet átfogó, világméretű tanulmányok metaelemzése szerint a szabályos sejtkenettel bíró nők (sejtnegatív nők) 10,4%-a fertőzött HPV-vel egyidejűleg, azaz a föld női lakosságának legkevesebb 10%-a (1). A fertőzöttség (prevalencia) a fejlődő országokban kifejezettebb (fejlett országok: 8,4; fejlődő országok: 13,4%); az afrikai nők 22,1%-a fertőzött. Ijesztő adat.

A sejtnegatív nőknél leggyakrabban a HPV16 okoz fertőzést, a fertőzötteknek átlagosan 2,6%-ában mutatható ki a HPV16-DNS. Az arány 3,5 (Észak Amerika) és 2,3% (Európa) között változik. Világméreteken a HPV16 után a HPV18 okozza a legtöbb fertőzést, ám a gyakoriság földrészek szerint különbözik: Európában, Közép és Dél Amerikában és Afrikában a HPV52 a második leggyakoribb HPV kórokozó – a HPV18 a harmadik –, míg a sorrend Ázsiában: HPV16, HPV52, HPV58, HPV18; Észak Amerikában: HPV16, HPV53, HPV52 és HPV18. Az elemzett esetekben a HPV16 kivételével a többi HPV-fajta előfordulási aránya hozzávetőlegesen 1%, a HPV45 csak a kilencedik helyen van. (2).

A HPV-fertőzés a 25 évnél fiatalabbnál a leggyakoribb (15-45%-os fertőzöttség). Leginkább a tizenévesek fertőzöttek; ők kerülnek a vírussal legtöbbször kapcsolatba, s immunvédekezésük még nem alakult ki. A fiatalok fertőzöttsége egyértelműen a nemi élettel függ össze. A 35 évnél idősebbek fertőzöttségi aránya jóval kisebb (3-10%). A 45-50 évesek korcsoportjában ismét több a fertőzött a harminc-negyven évesekhez viszonyít-

va, de jóval ritkább, mint a fiatal lányoknál (3). A változókorúak gyakoribb fertőzöttségének oka nem ismert, valószínűleg a gyakoribb válásokkal, a nemi társ váltásával magyarázható. Az a feltételezés, miszerint a HPV-fertőzés sokáig rejtve megmarad, s ebben a korban újra fellángol, nehezen bizonyítható. Érdekes jelenség, hogy a HPV-fertőzések ún. incidenciája és prevalenciája, vagyis az új fertőzések és az egyidejűleg fennálló fertőzöttség előfordulási jellemzői meglehetősen egyformák mindegyik korcsoportban. A változókorúak gyakoribb HPV-fertőzöttséggel együtt ebben a korcsoportban a súlyos CIN és a méhnyakrák is gyakoribb. (4)

A MÉHNYAKBAN ELŐFORDULÓ HPV-DNS-EK ARÁNYA CERVICALIS INTRAEPITHELIALIS NEOPLASIA (CIN) ESETEIBEN Az ún. nagyokozatú CIN, amelyet magyarul egyszerűen súlyos CIN-nek nevezhetünk, a CIN3-at, CIS-t (carcinoma in situ) és CIN2-t foglalja magába. A CIN2-esetek jelentős része azonban nem tekinthető súlyos elváltozásnak, gyakorta más, nem HPV-fertőzés következménye, vagyis a CIN2-nek csak egy része rákelőző elváltozás (5).

A súlyos CIN-ben szenvedőknél a HPV-DNS előfordulásának gyakorisága az irodalmi adatokban meglehetősen eltér. Ennek oka nem tisztázott, az alkalmazott vizsgálmódszerek érzékenysége és, hogy az adott módszer melyik HPV-fajta DNS-ének kimutatására képes, biztosan befolyásolja az eredményeket. Pontos százalékok ekként nem adhatók, csupán általános következtetésekre szorítkozhatunk. Összefoglalóan: súlyos CIN-ben 85-95%-ban mutatható ki a HPV-DNS világszerte. A leggyakoribb a HPV16, aránya 33 (Óceánia) és 52% (Európa) közötti, átlagosan 45,4%. Európában és Afrikában a HPV31 és -33 a második és harmadik leggyakoribban előforduló HPV; Észak Amerikában a HPV6 és -18; Dél Amerikában a HPV58 és -18; Ázsiában a HPV58 és 52; míg Óceániában a HPV31 és 18. (6)

CIN2-ben sokkal több HPV-fajta mutatható ki, mint CIN3-ban, utalva a CIN2 sokféle eredetére (5). CIN2-ben a HPV-fajta kórjóslati jelentősége is elmarad a CIN3-hoz viszonyítva (5).

A szövettanilag igazolt CIN1 elváltozásokból nem fejlődött gyakrabban CIN3, mint az összehasonlító – CIN nélküli – csoportban (7). Ez is alátámasztja azt az álláspontot, miszerint a CIN1 nem tekinthető rákelőző állapotnak.

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter
Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: 275-2172 Távmásoló: 398-0288
E-posta: bosze@eagc.eu

A MÉHNYAKBAN ELŐFORDULÓ HPV-DNS-EK ARÁNYA MÉHNYAKRÁKBAN Az irodalmi adatok abban megegyeznek, hogy a méhnyakrákban a HPV-DNS gyakorlatilag mindig előfordul (gyakorosság 100%), jöllehet egyes tanulmányokban ennél valamivel kisebb százalékokról is olvashatunk. „HPV-negatív” méhnyakrákok sejtmintáinak újból elvégzett vizsgálataiban rendre ki lehetett mutatni a HPV-DNS-t, vagyis a negatív eredmény nem volt valós (8). A HPV fajtáinak megoszlásában azonban már vannak eltérések, minden bizonnyal az alkalmazott vizsgáló és számítási módszerek miatt. Összegezve megállapítható, hogy a HPV16, majd a HPV18 a két legtöbbször előforduló HPV a méhnyakrákokban az egész világon, ezek az esetek 70%-áért felelősek. A harmadik-ötödik helyen, földrészek szerint némi- leg váltakozva a HPV33, -45 és -31 található, kivéve Ázsiában, ahol a HPV58, -33, -52 a sorrend. (9)

A HPV-fajták előfordulása a méhnyak mirigyarákjában, amely a méhnyakrákok 16%-át teszi ki (10), némileg eltér: a leggyakoribb a HPV18, majd a HPV16. A HPV33 és -52 aránylag ritka, a többi nagy kockázatú HPV-fajta a laphámrákkal összevetve viszont gyakoribb, különösen a HPV45.

A HPV-FERTŐZÉSEK LEFOLYÁSA A HPV-fertőzések 90%-a két éven belül megszűnik, szokásosan 6-12 hónap alatt. Amelyik fertőzés két év után is fennáll, rendszerint még hosszú évekig megmarad (11). A nagy kockázatú HPV-fajták fertőzései szokásosan hosszabbak (13,5-15 hónap), mint amelyeket a kis kockázatúak okoznak (8-11 hónap) (12). A HPV16-fertőzések rendszerint tovább tartanak, mint a többi nagy kockázatú HPV okozta fertőzések. Minden bizonnyal ez az oka, hogy a legtöbb rákelőző állapot és rák a HPV16-tal van kapcsolatban. A HPV18 okozta fertőzések is rendre sokáig megmaradnak. A víruszám (viral load) és a többes HPV-fertőzöttség kórházi értéke nem egyértelmű, további vizsgálatok szükségesek.

A fent megadott adatok értékelésénél azonban vegyük figyelembe, hogy a fertőzések időtartama, különösen a tartós (persistens) fertőzéseké, pontosan nem állapítható meg: túl sok és gyakori mintavételre lenne szükség, de a fertőzés kezdete még így is a homályban maradna. Ez az ún. left censoring, ami azt jelenti, hogy a fertőződés kezdetét nem észleljük.

A HPV-FERTŐZÉSEK ÉS A MÉHNYAKELVÁLTOZÁSOK KIALAKULÁSÁNAK ARÁNYA A molekuláris vizsgáló módszerekkel végzett tanulmányok szerint a nagy kockázatú HPV-fertőzések egyharmadában keletkezik a kenetvizsgálattal kimutatható sejteltérés. Ez az arány a kis kockázatú HPV-knél egy a hathoz, vagyis csak minden hatodiknál található némi sejteltérés (13). Akiknél a vírusok száma (viral load) nagy, gyakoribb a sejteltérés, a súlyos CIN azonban csak a HPV16-fertőzésekben több.

Rozendaal és munkatársainak (14) megfigyelése szerint a nagy kockázatú HPV-vel fertőzött, sejtmentes nők 15-30%-ában alakul ki CIN2-3 négy éven belül. *Khan és munkatársai* (15) hasonló következtetésekre jutottak: a CIN3+ képződésének

esélye sejtmentes HPV16 és HPV18 hordozó nőknél 20% tíz éven belül. Ugyanez az arány más nagy kockázatú HPV-fajtáknál jóval kisebb, alig haladja meg a HPV-negatív nők esélyeit.

A rákelőző állapot kialakulásának valószínűsége olyan nőknél, akik két egymás utáni alkalommal HPV-negatívak voltak, 0,73 ún. 1000 nő-hónapra számítva. Ez az arány az ismételt kimutatott HPV16, -18 eseteiben 8,6, vagyis tizenkétszer nagyobb volt (16).

Kis kockázatú HPV-vel fertőzötteknél a CIN2-3 kialakulása egészen kivételes (17).

A nagy kockázatú HPV-re negatív ASC-US, LSIL esetekben a súlyos CIN kialakulásának valószínűsége csekély; a sejtmentes többnyire két éven belül szabályossá válik (17).

Egyazon HPV-fajta okozta LSIL-nek vagy ASC-US-nak véleményezett sejteltérésekkel a súlyos CIN kialakulása ugyanolyan arányban fordult elő, utalva arra, hogy a kétféle sejteltérés kórházi jelentősége egyforma (18).

MEGBESZÉLÉS A népességi (epidemiológiai) tanulmányok eredményeit a tervezett vizsgálatok formája, az alkalmazott vizsgáló (laboratóriumi) és statisztikai módszerek érzékenyen befolyásolják. A tanulmányok különbözőségeit az ún. metaelemzésekkel igyekeznek áthidalni. Kétségtelen, hogy ezzel a számítással nagyon sok, az irodalomból összeszedett eset elemezhető összegezve, például különböző földrészekről származók, ami világméretű összevetésekre is lehetőséget ad. Az egyes tanulmányok módszertani különbségeinek kiküszöbölésére azonban nem alkalmas. Az egységesen, sok ország bevonásával végzett, előretekintő tanulmányok eredményei jóval egyöntetűbbek, az efféle vizsgálatok azonban meglehetősen nehezek, óhatatlanul hibalehetőségeket is magukban rejtnek, és a vizsgált esetek száma is elmarad a metaelemzések esetszámától. A legvalóságosabb eredményeket akkor kapjuk, ha mind a két féle tanulmányból vannak közlemények. Mindezek ellenére a népességi vizsgálatok adatai iránymutatóak, nem a teljesen pontos értékek a lényegesek, hanem az irányzatok, már csak azért is, mert egyazon népességben a vizsgálat tárgyának előfordulása időről-időre változhat.

Nehezíti a gyakoriság megítélését annak eldöntése, hogy a korábban már fertőzöttek és HPV-DNS-negatívvá váltaknál az ismételt kimutatható HPV-DNS új fertőződés következménye vagy megmaradt, rejtett fertőződés kiújulása-e. Ha az utóbbit az új fertőzések közé soroljuk vagy fordítva, hamis értéket kapunk.

A HPV-fertőzések terjedésére jellemző, hogy gyakorlatilag az egész népességre kiterjed, és független az ún. fertőzést terjesztő csoportoktól, vagyis azoktól, akik nyakló nélkül váltogatják nemi társaikat. Az utóbbi csoportok más nemi érintkezéssel terjedő betegségeknél, például vérbaj, kankó, eléggé meghatározók. A HPV-fertőzés az egyetlen kapcsolatban élőknél is kimutatható, ami megint arra utal, hogy a nemi viselkedés

sem befolyásolja lényegesen terjedését a közösségekben. Ezek a megfigyelések a HPV-védőoltás szempontjából jelentősek, utalva arra, hogy csak az egész népesség beoltása vezethet a HPV-betegségek jelentős csökkenéséhez. A védőoltás vonatkozásban a bevándorlók, alkalmi munkások szerepe is lényeges: egyrészt, mert többségük fejlődő országokból jön, ahol a HPV-fertőzés jóval gyakoribb, másrészt nemi kapcsolatuk a helyi lakosokkal szokványos, vagyis terjesztik a fertőzést.

Az irodalmi adatok összevetésével megállapítható, hogy a HPV16 a legtöbbször előforduló HPV a sejtnegatív nőknél, a CIN és a laphámrák eseteiben is; aránya a sejteltérést nem mutató nőknél folyamatosan növekszik. A HPV16-ot a HPV18 követi, amelyik azonban a mirigyrákokban a leggyakrabban felfedezhető vírus. A HPV45 a sejtkenetnegatív esetekben ritka, súlyos CIN-ben azonban 2,3, méhnyakrákban 4,6%-ban fordul elő (2). Ezzel ellentétben a HPV58 a szabályos sejtkenettel bíró nőknél és súlyos CIN-ben viszonylag gyakori, a méhnyak laphámrákjában csak elvétve mutatható ki. A mirigyrákban a HPV18, -16 és -45 a három leggyakrabban kimutatható vírusfajta, a laphámrákban a HPV16, -18, -33, -45, -31 és a HPV58.

A HPV16-DNS kimutathatóságának aránya (2-4% sejtnegatív nőknél, 40-50% méhnyakrákban) egyértelműen utal a HPV16 rákképződést kiváltó szerepére. Kisebb mértékben ugyan, de ugyanez vonatkoztatható a HPV18-ra és -45-re (ld. fent).

Ha az ún. második nemzedék HPV-védőoltás a HPV-fertőzések 90%-át le akarja fedni, a HPV16, -18, -45, -31, -33, -52, -35 és -39 (Latin Amerikában), illetve -52 (Ázsiában) okozta fertőzések ellen kell védelmet nyújtson.

A többes HPV-fertőzés a sejtnegatív nőknél és a CIN-ben sem kivételes. Klinikai jelentősége még mindig tisztázatlan. Az sem világos, hogy az egyidejűleg fertőző vírusok egyes fajtái között van-e kapcsolat, külön-külön fejtik ki hatásukat vagy közösen. Nagyon valószínű, hogy a többes HPV-fertőzések egy részénél a különböző HPV-DNS-ek egyidejű kimutatása vizsgálati hiba következménye, az ilyen esetek tehát valójában nem is többes fertőzések. Nem szokatlan, hogy a méhnyak valamely elváltozásában CIN1 és CIN3 is kimutatható, de hogy ezek más-más HPV-fajta okozta fertőzés következményei-e, még nem ismert. A gyakorlatban célszerű, ha az elváltozás kórjóslatát a többes fertőzöttség tényétől eltekintve, a kimutatott HPV-k egyes fajtái szerint, külön-külön ítéljük meg (19).

Az ún. megmaradó és az átmeneti fertőzés elkülönítése – milyen hosszú idő után tekinthetjük a fertőzést tartósnak, megmaradónak (persistens infection) – a gyakorlat szempontjából nagyon lényeges. A jelenlegi meghatározás, miszerint, ha a fertőzés két év után is fennáll, tartósnak nevezzük, bizonyos mértékig önkényes és egyáltalán nem biztos, hogy a kétféle fertőzés biológiai értelemben ekként megkülönböztethető. Választ esetleg további népegéségi tanulmányoktól remélhetünk.

IRODALOM

1. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:453-9.
2. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Laia Bruni et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26S:K1-6.
3. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
4. Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. Epidemiology of human papillomavirus infections: associations with pre-neoplastic cervical lesions and cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2007;2:42-52.
5. Carreon JD, Sherman ME, Guillen D, Solomon D, Herrero R, Jeronimo J, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:441-6.
6. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-5.
7. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
9. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
10. Patkin DM, Whelan SLFJ, Teppo L, Thomas DR. Cancer incidence in five continents. Vol. VIII, IARC Scientific Publications No. 155. Lyon. IARC Press, 2003.
11. Plummer M, Schiffman M, Castler PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007;195:1582-9.
12. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
13. Kovacic MB, Castle PE, Herrero R, Schiffman M, Sherman ME, Wacholder S, et al. Relationship of human papillomavirus type, quantitative viral load, and age with cytology abnormality. *Cancer Res* 2006;66:10112-9.
14. Rozendaal L, Westerga J, van der Linden JC, et al. PCR based high risk HPV testing is superior to neutral network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol* 2000;53:606-11.
15. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus, HPV type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1072-9.
16. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Med Assoc* 2001;286:3106-14.
17. Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, et al. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *Br J Cancer* 2001;85:398-404.
18. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;194:356.
19. Stoler MH, ASC, TBS, and the power of ALTS. *Am J Clin Pathol* 2007;127:489-91.