

A HPV-fertőzések prevenciója a méhnyakrákon túl

Dr. Sziller István

Semmelweis Egyetem I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
Budapest

Bevezetés

A human papillomavírus (HPV) a kettős szálú DNS-t tartalmazó vírusok közé tartozó epitheliotrop kórokozó. A mai napig több mint 100 típusa ismert, ezeket egymástól – a felfedezés sorrendjében – számokkal különböztjük el. A megkülönböztetés alapja a vírus felszínén található antigén szerkezet strukturális különbözősége.

Biológiai adottságainál fogva a vírus képes arra, hogy emberben és állatokban a többrétegű elszarusodó laphámmal fedett testfelszínt (bőr), továbbá egyes el nem szarusodó laphámmal fedett szerveket (pl. női ivarszatorna alsó szakasza, szájüreg, garat, gége, nyelőcső) megfertőzzön [1]. Az 1970-es évtized közepére, elsősorban zur Hausen és munkacsoportja kutatásainak köszönhetően, kiderült, hogy a vírusfertőzés kóroki szerepet játszik az ivarszatorna rosszindulatú daganatainak, valamint az anogenitalis területen jelentkező szemölcsök kialakulásában [2, 3]. Emberben mintegy 30 HPV-típus képes az anogenitalis területen látható elváltozást létrehozni [4]. Az egyes genotípusok – onkogén potenciáljuk alapján – alacsony- (low-risk; LR-HPV) vagy magas- (high risk; HR-HPV) kockázatú csoportba sorolható. Mai ismereteink szerint emberben a nemi szervek és környékének fertőzésére mintegy 30 HPV-típus alkalmas, közülük 15 magas kockázatú HPV [5].

A nemi szervek szemölcs fertőzésének 90%-áért a HPV-6 és a HPV-11 típusok felelősek, melyek a gazdasejtekben episomaként replikálódnak. Ettől eltér a magas kockázatú típusok szaporodása, melyek a gazdasejt DNS-állományába integrálódva vesznek részt a hámsejt malignus átalakulásában. Nőkben az invazív méhnyakrákok 70%-át két típus, a

HPV-16 és a HPV-18 okozza világszerte. A leggyakoribb magas kockázatú típusok közé még a HPV-31, -33, -45, -51, -52, -56, -58 és -59 tartoznak [6].

Mai ismereteink szerint a HPV rosszindulatú daganatok kialakulásában játszott szerepe nem korlátozódik a méhnyakrákra. Az eddigi bizonyítékok alapján a HR-HPV típusok szerepet játszanak a szeméremtest, a végbél, a penis és a száj- és garatüregi rosszindulatú daganatainak, valamint a hüvely daganatmegelőző állapotának (vaginalis intraepithelialis neoplasia, VaIN) kialakulásában is. Az első fertőzés elleni küzdelem, mindezek alapján, nemcsak a méhnyakrák megelőzését, hanem a többi rosszindulatú daganat, valamint a nemi szervi szemölcsök kialakulásának megelőzését is szolgálja.

Közleményünkben azokat az eredményeket foglaljuk össze, melyek a HPV-fertőzés megelőzésében az elmúlt egy évtizedben bevezetett profilaktikus védőoltással kapcsolatban a méhnyakrák elleni küzdelmen kívül eddig ismeretessé váltak. Tárgyaljuk a védőoltásnak a szeméremtest- és a hüvely daganatmegelőző állapotait (dyspláziák), valamint a nemi szervi szemölcs kialakulásának megelőzésében játszott szerepét, hatékonyságát.

Védőoltás a HPV-fertőzés ellen

A méhnyakrák elleni küzdelem évtizedek óta a rendszeres nőgyógyászati vizsgálaton alapult, melynek része a rendszeres időközönként elvégzett cervix citológiai mintavétel és a méhnyak felszínének nagyítós (kolposzkópos) megtekintése, előzetes ecetsavas kezelés után. Miután a kezdeti elváltozástól (dysplasia) az invazív daganat kialakulásáig mintegy 10 év telik el, ez az időtartam áll rendelkezésre a korai, még maradéktalanul eredményesen kezelhető elváltozás orvosi megoldásáig.

A rákszűrő programok eredményessége világszerte igen különböző, az eredményesség elsősorban két mércével számszerűsíthető: 1 milyen stádiumban kerülnek felismerésre a dyspláziák, 2 hogyan alakul az adott országban a méhnyakrák mortalitása. A fejlett, ipari országok és a fejlődő országok eredményeiben igen nagy különbségek igazolhatók, nem meglepő, hogy a világszerte jelentett méhnyakrák halálesetek döntő többsége a fejlődő országokból adódik.

A méhnyakrák víruseredetének tisztázódása már a kezdetekben azzal a reménnyel kecsegtetett, hogy a daganat elsődleges prevenció révén lesz megelőzhető, ezzel a megelőzés eddigi, a rákszűrésen alapuló, stratégiája egy újra, a profilaktikus védőoltásra, lesz cserélhető. A feltételezés helyességét a HPV-16 típus külső burkával, a vírusszerű részecskével

(virus-like particle, VLP) végzett védőoltások eredményei szolgáltatták [7]. Kiderült, hogy – jelenlegi adatainak alapján – több mint 8 éves nyomon követéssel, a HPV-16 VLP-el végzett védőoltás esetén, az oltott személyekben HPV-16 típus által okozott invazív méhnyak-rák nem alakult ki, egyetlen esetben sem.

A feltételezés igazolódása után két védőoltás került piacra, melyek a két leggyakoribb onkogén típus, a HPV-16 és a HPV-18 típusok, VLP-jét tartalmazva feltételezhetően alkalmasak a két típus által okozott cervicalis dysplasia megelőzésére. A napjainkban elérhető két védőoltás összetétele azonban a két gyártó eltérő prevenció stratégiját tükrözi, mert az egyikben a két onkogén típuson kívül a két leggyakoribb, nemi szervi szemölcsöt okozó típus (HPV-6 és HPV-11) ellen hatékony oltóanyag, a másikonban csak a két leggyakoribb onkogén (HPV-16 és HPV-18) elleni hatóanyag található. Az előbbit kvadrivalens (SILGARD), a másikat bivalens (CERVARIX) oltóanyagoknak hívjuk.

A HPV-védőoltás hatékonysága a méhnyak-rák kialakulása ellen

Az elmúlt években igazolódott, hogy a kvadrivalens és a bivalens HPV-védőoltások csaknem 100%-ban alkalmasak arra, hogy a védőoltás időpontjában HPV-16 és HPV-18 vírussal nem fertőzött (fogékony) nőkben megelőzzék a méhnyak súlyos dyspláziáját (CIN-3), ezzel indirekten bizonyítva, hogy alkalmasak a két típus által okozott invazív méhnyak-rák megelőzésére [8, 9].

A védőoltások megkezdése óta eltelt viszonylag hosszabb idő lehetővé tette annak elemzését is, hogy a HPV-16 és a HPV-18 típusokhoz antigén szerkezetben közel álló egyéb onkogén HPV-típusok ellen milyen mértékű védelmet jelent a két oltóanyag. Kiderült, hogy a jelenleg alkalmazott védőoltások nemcsak a vakcinában felhasznált típusok (HPV-16 és HPV-18) ellen nyújtanak védelmet, hanem – jelentősen kisebb mértékben – az antigén szerkezetükben a két típushoz hasonló egyéb típusok (HPV-31 és HPV-45), valamint ennél is kisebb hatékonysággal a távolabbi HPV-típusok ellen is. A jelenséget ma keresztvédelemnek (cross protection) nevezik.

A HPV-védőoltás hatékonysága a szeméremtest rosszindulatú daganatainak megelőzésében

A vulva rosszindulatú daganatai az összes nőgyógyászati rosszindulatú daganatainak 4%-át képviselik. Az elmúlt évtizedekben világszerte tanúi lehetünk a szeméremtesti daganatok száma és a nőgyógyá-

szati daganatokon belüli részaránya meredek emelkedésének. Az USA-ban például 1970 és 2000 között 400%-os emelkedést tapasztaltak. Az invazív daganat kialakulása, csakúgy mint a cervix daganatai esetén, egyre súlyosabb fokozatú dysplásiákon keresztül történik, lényegében szabad szemmel is látható eltérések formájában. Ennek ellenére, paradox módon, egyelőre a világon sehol sem honosodott meg olyan rendszeres, a másodlagos prevenciót szolgáló szűrőprogram, ami a szeméremtési dysplásiák korai felismerését célozta meg.

A vulva rosszindulatú daganataiban a HPV-fertőzés jelentős, de nem kizárólagos szerepet játszik. Ismert tény ugyanis, hogy a vulván a víruseredetű laphámrákon kívül más intraepithelialis daganatok is kialakulhatnak (Paget-kór, stb.), amiben a HPV-vírus nem játszik kóroki szerepet. Amennyiben a daganat kialakulása HPV-eredetű, a HPV-16 és a HPV-18 típusok részaránya ebben az esetben is legalább 70% körüli.

A kvadrivalens oltóanyag klinikai hatékonyságának elemzése kiterjedt a vulva dysplasia megelőzhetőségének elemzésére is. Joura és mtsai [10] három klinikai felmérés eredményét összesítve megállapították, hogy három éves nyomon követés esetén a védőoltásban részesített 7811 fiatal nő egyikében sem alakult ki HPV-16 vagy HPV-18 fertőzéssel magyarázható súlyos vulvaris intraepithelialis neoplasia (VIN-3), ha az oltott személyek a védőoltás időpontjában a két vírus típus egyikével sem voltak fertőzve (ún. per protokoll betegcsoport). Azokban a betegekben (összesen 18174), akik a védőoltás időpontjában a két típus valamelyikével fertőzöttek voltak, a védőoltás hatékonysága 62% volt a VIN-3 kialakulásával szemben.

A HPV-védőoltás hatékonysága a hüvely rosszindulatú daganatainak megelőzésében

A hüvely rosszindulatú daganatai az összes nőgyógyászati daganatok mintegy 2%-át képviselik, tehát igen ritka daganatnak számítanak. Ritkaságuk miatt természetrajzuk is lényegében ismeretlen, mert túlságosan kevés eset fordul elő ahhoz, hogy egy szakmai generáció alatt megfelelő tapasztalat halmozódjon fel a daganat ellátásával kapcsolatban. A hüvely rosszindulatú daganatairól is tudjuk, hogy daganatmegelőző állapotból (vaginalis intraepithelialis neoplasia, VaIN) fejlődnek, az átalakulás a méhnyakéhoz hasonlóan hosszú, éves sebessége 2% körüli.

A hüvelydaganatok kialakulásában is jelentős szerepet játszik a HPV-fertőzés, ezért nem meglepő, hogy a kvadrivalens védőoltás klinikai hatékonyságát ezzel a daganattal kapcsolatban is elemezték. Joura és mtsai

[10] 9087 védőoltásban részesült fiatal nő adatait elemezték hároméves nyomon követés alapján. Megállapították, hogy azokban a fiatal nőkben, akik a védőoltás megkezdésekor HPV-16 és HPV-18 fertőzésben nem szenvedtek, a kvadrivalens védőoltás klinikai hatékonysága 100% volt a VaIN-2 vagy VaIN-3 megelőzésében. Azokban a fiatal nőkben, akik a védőoltás megkezdésekor a két vírus valamelyikével vagy mindkettővel fertőzöttek lehettek, a hatékonyság 82% volt a VaIN-2 és VaIN-3 elváltozással kapcsolatban.

A HPV-védőoltás hatékonysága a női nemi szervi szemölcsök megelőzésében

A külső nemi szervi szemölcs gyakori fertőzés világszerte. Az USA-ban évente mintegy 0,5–1 millió új fertőzést tartanak nyilván évente. Régóta ismert tény, hogy a külső nemi szervi szemölcsök kialakulásában a HPV-6 és a HPV-11 típusok szerepe kiemelkedő, e két HPV-típus felelős az összes eset 90%-ának kialakulásáért. Bár a szemölcsök biológiai viselkedése általában benignus, jelentőségük abból származik, hogy rontják az életminőséget, drágán és nehezen kezelhetők. Bármilyen ablatív vagy kémiai kezelést alkalmazva magas a recidíváló esetek száma és részaránya.

A kvadrivalens HPV-fertőzés elleni védőoltás bevezetésének talán egyik fontos stratégiai szempontja az lehetett, hogy a rosszindulatú daganatoknál gyakrabban kialakuló benignus HPV elváltozások ellen is védelmet nyújtson. A HPV-6 és a HPV-11 VLP-k integrálása az oltóanyagba ezt a klinikai célt szolgálta.

Garland és mtsai [11] összesen 5455 fiatal (16 és 24 év közötti) nő randomizált, kettős vak módszerrel ellenőrzött védőoltási tanulmányukban elemezték azt a kérdést, miként képes a kvadrivalens oltóanyag megelőzni a külső nemi szerveken kialakuló HPV-6 és HPV-11 eredetű szemölcsöket. Az oltásban részesültek nyomon követése három év volt. Abban a betegcsoportban, akik a védőoltási sorozat befejezése után egy hónappal fogékonyak maradtak a HPV-6, a HPV-11, a HPV-16 és a HPV-18 típusokkal szemben, egyetlen esetben sem fordult elő külső nemi szervi szemölcs. A klinikai hatékonyság így 100%-nak tekinthető. Abban a csoportban, akik a besoroláskor, vagy a védőoltási sorozat alatt az oltóanyagban szereplő típusokkal fertőződtek, a hatékonyság 74% volt.

Az utóbbi időben a HPV-fertőzés elleni védőoltás klinikai hatékonyságával kapcsolatban olyan adatokkal is gazdagodtak ismereteink, melyek az eredeti cél, a méhnyakrák megelőzése, kitűzésekor még nem is

lebegtek szemünk előtt. Mára ismertté vált, hogy a kvadrivalens vakcina alkalmas arra, hogy megfelelő indikációs körben, a méhnyakrák megelőzésén kívül hatékony védelmet nyújtson a szeméremtest- és a hüvely rosszindulatú daganatai egy részének, valamint nőkben a külső nemi szerveken jelentkező szemölcsök ellen.

Irodalom

1. Tewari KS, Taylor JA, Liao SY et al. Development and assessment of a general theory of cervical carcinogenesis utilizing a severe combined immunodeficiency murine-human xenograft model. *Gynecol Oncol* 2000;77:137-148.
2. ZurHausen H. Papillomavirus causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-698.
3. Tying SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:18-26.
4. Munger K, Howly PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 2002;89:213-228.
5. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
6. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:2667-2673.
7. Mao C, Koutsky LA, Ault KA et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
8. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
9. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an

interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;

10. Joura E, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L-1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-1702.
11. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-1943.