A HPV-fertőzés a dermatovenerológiai gyakorlatban

HPV infections in the dermatovenerological practice

KISS NORBERT DR., SÁRDY MIKLÓS DR., TAMÁSI BÉLA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

HPV okozta betegségekkel, melyek között banális kórképek, szexuális úton terjedő fertőzések és malignus megbetegedések is szerepelnek, a gyakorló bőrgyógyász minden nap találkozhat. Közleményünkkel, ezen kórképek gyakoriságához híven, célunk összefoglalni megjelenésük sokszínűségét és felismerésük, illetve kezelésük lehetőségeit.

Kulcsszavak:

HPV – humán papillómavírus – verruca – condyloma acuminatum

SUMMARY

HPV associated diseases, which may range from banal conditions through sexually transmitted infections to malignant illnesses, are highly prevalent in the everyday dermatological practice. Our aim in this paper is to summarize the variety of their appearance and the possibilities of diagnostics and therapy.

Key words:

HPV – human papillomavirus – warts – condyloma acuminatum

A humán papillómavírus (HPV) egy kettős szálú DNS-vírus csoport, amely kizárólag emberekben okoz bőr- és nyálkahártya fertőzéseket. Jelenleg több mint 200 különböző HPV típus ismert. Várható, hogy a jövőben ez a szám tovább fog emelkedni. A HPV törzsek többsége három nemzetségbe (*Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus* és *Gammapapillomavirus*) sorolható be (1). A HPV típusok két fő csoportba oszthatók, a magas és az alacsony rizikójú csoportba, attól függően, hogy a vírus milyen mértékben tud malignus transzformációt okozni (2). A legtöbb esetben a HPV fertőzések tünetmentesek zajlanak és spontán gyógyulhatnak. Lefolyásukban az immunválasz mértéke központi szerepet játszik, a látens fertőzés immunszupprimált állapotokban reaktiválódhat (3).

Epidemiológia

A bőrt érintő, közönséges szemölcsöket okozó HPV fertőzések előfordulása igen gyakori, a gyermekek 10%-át és a felnőtt populáció 3,5%-át érinti. Az incidencia csúcsa 12 és 16 év közötti életkorra esik (4, 5). Az anogenitális szemölcsök pontos incidenciája nem ismert, 0,2 és 5,1% közé becsülhető. A csúcs incidenciák nőknél 15 és 24 év közötti életkorra, míg férfiakban 25 és 29 év köré tehető (6). A cervix tünetmentes HPV fertőzése 11-12%, míg invazív méhnyakrák esetén 90-100%-ban fordul elő (7). Egyes becslések szerint a szexuálisan aktív populáció akár 75-80%-a élete során legalább egy alkalommal megfertőződik HPV-val (8). A szájjüregben magas rizikójú HPV fertőzések előfordulása a populáció 5%-ára tehető,

ugyanakkor az oropharyngealis daganatok akár 50%-ában kimutatható (7).

Patomechanizmus

A HPV a hámszövetekbe mikrosérüléseken keresztül képes bejutni. A HPV gének expresszióját csak keratinocitákban írták le, a vírus életciklusa szoros összefüggést mutat a keratinocita differenciáció folyamatával. (3). A vírus hámsejtbe történő bejutása lassú folyamat, 12 órát is igénybe vehet (9). A heparán-szulfát proteoglikánok, az $\alpha 6$ -integrin és laminin-5 fontos szerepet játszanak a keratinociták megfertőződésében, de máig sem ismert, hogy a vírus a bazális sejtsor pontosan mely receptorával lép kölcsönhatásba (2). A vírus klatrin-vagy caveola-mediált endocitózissal lép be a sejtbe (3). Ezt követően a vírus genom bejut a nukleuszba, ahol megkezdődik a replikációs folyamat. Ahogy a HPV genomot tartalmazó sejtek differenciálódnak, a vírus genom amplifikációja történik. Miközben a keratinociták elérik a stratum spinosum-ot, a HPV DNS replikálódik, a génexpresszió fokozódása mellett. Később a terminálisan differenciált sejtekben a vírus kapszid fehérjei is expresszálódnak és a vírus partikulumok összeállnak. Az elszarusodás során a fertőzőképes virionok kikerülnek az elhaló sejtéből (2). Ugyan a HPV normális életciklusának nem része, de a magas rizikójú típusok DNS-e gyakran integrálódik a humán genomba, ami a vírus karcinogeneziséért felelős (7). A karcinogenezis hátterében a krónikus gyulladás és az oxidatív stressz szerepe is egyre több bizonyíték van (3).

Klinikai megjelenési formák

A condyloma acuminatum az anogenitalis területen mindkét nemben akár nagy számban előforduló növedék. Több mint 90%-ban a 6-os vagy 11-es típusú HPV áll a háttérben. Leggyakrabban nemi úton terjed, több hónapos lappangás után alakul ki. Általában bőrszínű, fehéres, halványvörös vagy barna, papillomatózus, karfiolszerű papula vagy plakkk formájában jelentkezik a mons pubison, a vulván, a péniszen, a scrotumon, a gáton, vagy a perianalis területen (10) (1. ábra). A hüvelyben, a rectumban és intraurethralisan is megjelenhet, különféle szövödményeket, mint fájdalmat, vérzést, vizelet vagy széklet retentióhozva. Legtöbbször a condyloma acuminatum klinikailag azonosítható, szövettani igazolásra atípusos esetekben van szükség (11). Ritka esetben igen nagy, akár a 10 cm-es átmérőt is meghaladó méretűre növekedhet. A talaján verrukózus karcinóma, a laphámrák jól differenciált változata alakulhat ki, melyet Buschke–Löwenstein tumornak neveznek (12). Emellett a condyloma acuminatum jelentős pszichés terhet ró a betegekre és szexuális zavarokat okozhat. A condyloma acuminatum differenciál diagnosztikában a condyloma latum, molluscum contagiosum, keratosis seborrhoica, hirsuties papillaris coronae glandis, bowenoid papulosis és in situ (pl. VIN) vagy manifeszt verrucosus karcinómák említendőek (11).

A magas rizikójú, köztük leggyakrabban a 16-os és 18-as típusú HPV fertőzések általában tünetmentesen zajlanak,

1. ábra

Kiterjedt, multiplex condylomata acuminata perianalisan

ugyanakkor a méhnyakrák, oropharyngealis, ritkábban anális, vulváris vagy pénisz rosszindulatú daganatok kialakulásának háttérében állnak. Ezeket különböző praecancerosus állapotok előzik meg, köztük a cervikális-, anális-, vulváris és pénisz intraepiteliális neoplázia (13). Az utóbbi állapotok mellett az erythroplasia Queyrati egy jellegzetes bőrelváltozást ír le, mely a Bowen-kór, azaz *in situ* laphámrák nyálkahártyán jelentkező megfelelője. Legtöbbször körülmetéletlen férfiakon, a glanson és a fitymán jelentkezik, mint jól körülírt, élénk erythemas, fényes felszínű macula (14).

A verruca vulgaris, azaz közönséges szemölcs háttérben a legtöbb esetben az 1-es, 2-es, 4-es, 27-es és 57-es HPV típusok állnak. Legtöbbször a kézujjakon, tenyereken, könyökökön, térdeken, talpakon vagy egyéb traumának kitett testfelületeken jelentkezik, hiperkeratotikus, a palmoplantaris régiókban lapos, a többi testtájon lapos, félgömböszzerűen kiemelkedő vagy exofitikus papulák formájában. Terjedése általában direkt bőr-bőr kontaktussal történik. Az indirekt terjedés uszodákban, szaunákban gyakori, ahol a macerált bőr érdes, nedves felületekkel érintkezik. A fertőzést követően gyakori az autoinokulációval történő továbbterjedés. A szemölcsök többsége két éven belül kezelés nélkül is gyógyulást mutat (15). A verruca plantaris a talp és sarok nyomásnak kitett bőrterületein alakul ki, endofitikus növekedést mutat, gyakran fájdalmas. Ha nagyobb számban jelentkezik, kiterjedt mozaik-szerű mintázatot alakíthat ki a talpon (16).

Diagnosztika

A HPV-asszociált dermatovenerológiai kórképek részletes diagnosztikájának bemutatása meghaladná jelen közleményünk terjedelmét, ezért célunk az alapvetések, illetve azon kórképek diagnosztikai módszereinek kiemelése, melyekkel a praktizáló bőrgyógyász is gyakrabban találkozhat.

A cikkünkben tárgyalt betegségek diagnosztikájában első helyen áll a klinikai vizsgálat. Ehhez hozzátartozik az elváltozások dermatoszkópos vizsgálata is, amely benignus kórképek esetén is jelentős diagnosztikai értékkel bírhat (17, 18). A HPV diagnosztikus célú direkt kimutatása molekuláris biológiai módszerekkel költséges, és csak ritkán hoz diagnosztikus vagy terápiás előnyt, így ennek rutin alkalmazását a vonatkozó irányelvek nem is tartalmazzák, vagy kimondottan nem ajánlják (19-21.) Nem-melanoma bőrdaganatok és prekancerózus léziók esetében, ahol a HPV patogenetikai szerepet játszhat, a klinikai és dermatoszkópos vizsgálat mellett a rutin hisztopatológiai vizsgálat képezi a diagnosztika sarokkövét, illetve *in vivo* mikroszkópos vizsgálómódszerek is alkalmazhatóak (22) (2. ábra).

Az anogenitalis régió HPV-asszociált kórképei esetében rendkívül fontos az egész intim régió átvizsgálása, mivel gyakori a több lokalizációban egyidejű megjelenés. Szövettani vizsgálatot csak atípusos klinikai kép, terápia-rezisztens esetben, nagy léziók (>1 cm átmérő)

2. ábra

Atípusos, korábban krioterápiával kezelt, nem gyógyuló, keratotikus plakk a talpon. A szövettani vizsgálat verruca vulgarist igazolt.

vagy rekurrencia esetén, ill. forenzikus céllal érdemes végezni. Ezen kívül, lokalizáció-specifikusan javasolt nőgyógyászati, urológiai vagy proktológiai vizsgálat is, mivel dermatovenerológiai vizsgálattal már nem elérhető régiókban is fennállhat a fertőzés. Nem utolsó sorban pedig egyértelműen javasolt az érintett betegek lehetséges expozíciója miatt STI szűrés elvégzése is (19).

Kezelés és megelőzés

Mivel nem rendelkezünk a HPV ellen specifikusan ható antivirális szerrel, a HPV asszociált kórképek kezelésében elsősorban a képletek sebészi eltávolítása (amennyiben szükséges a szövettani vizsgálat), vagy fizikai módszerrel történő ablációja (pl. lézerek, diatermia, krioterápia) játszik szerepet. Utóbbiakkal kapcsolatban, különösen az anogenitális condyloma acuminatum

esetében, elmondható, hogy szakirodalmi adatok alapján az egyes képletek kezelés utáni gyógyulási ideje gyorsabb, ám magasabb a rekurrencia esélye, és fennáll a heggesedés lehetősége (23). A szerzők gyakorlati tapasztalata szerint azonban a megfelelő paraméterekkel alkalmazott, cryospray-vel történő krioterápia (2-3x10 másodperc fagyasztás, a fagyasztási ciklusok között megvárva a teljes kiolvadást, a fagyasztásba belefoglalva a lézió körüli 2-3 milliméteres ép területet) teljesen kiküszöböli a lokális kiújulást. A krioterápiát a betegek jól tolerálják, nem igényel különösebb előkészületet, a gyógyulás után megjelenő hipopigmentáció pedig tranziens jellegű.

A fenti eljárások mellett kiemelendő néhány, a mindennapi dermatovenerológiai gyakorlatban is alkalmazott vegyület nem-specifikus HPV-ellenes hatása. Ilyen az immunválasz-módosító imiquimod, amely lokálisan alkalmazva mind condyloma acuminatum, mind verrucák, mind HPV-eredetű prekancerózisok és bőrdaganatok kezelésében hatásos (24, 25). Szakirodalmi adatok alapján az anogenitális condyloma acuminatumra helyileg alkalmazott és hazánkban is elérhető 5% imiquimod-tartalmú krém használatát követően a gyógyulási arány nagy szórást mutat (49-93%), azonban hosszabb távú utánkövetéssel a rekurrencia-ráta alacsonyabb, mint az ablatív modalitások esetében (23, 26). Az imiquimod alkalmazásával kapcsolatban kiemelendő a kifejezett gyulladásos reakció, különösen kisfokú beteg-compliance esetén, illetve a termék egyéb modalitásokhoz viszonyított igen magas fogyasztói ára.

A konzervatív kezelési módszerek között szerepel még egy fluorouracil+szalicilsav tartalmú oldat is, amit gyakran használunk verruca vulgaris és verruca plana juvenilis kezelésére.

Az antimitotikus hatású podophyllotoxin, illetve a zöld teából kinyert, részben antivirális, részben antiproliferatív hatású sinecathecin szintén javasolt a condyloma

Hatás/felhasználás	Kezelési mód	Megjegyzés
ablatív	sebészi excízió	szövettani célú biopszia esetén
	kauterizáció	
	lézer (CO2, ErYAG)	HPV-vaporizáció lehetősége
	szalicilsav ± fluorouracil	
	krioterápia	non-kontakt (cryospray) preferált
immunológiai	podophyllotoxin	0,5% oldat
	imiquimod	5% krém
	sinecathecin	10% kenőcs
adjuváns	isoprinosin	per os, gyenge evidencia
	isotretinoin	per os, off-label

1. táblázat

HPV-asszociált dermatovenerológiai kórképek kezelésében használt leggyakoribb terápiás modalitások

acuminatum kezelésére (26). Az ezen készítmények hatásosságát alátámasztó adatok nem nagy esetszámú és/vagy hosszú utánkövetésű vizsgálatokból származnak, de kijelenthető, hogy a jelentett 45-83% arányú gyógyulási ráta elérhető a megfelelően alkalmazott kezeléssel (27). Sőt, egyes vizsgálatok eredményei alapján a helyileg alkalmazott podophyllo toxin hatásosságban felül is múlja az imiquimod-készítményeket (1. táblázat).

A magyarországi gyakorlatban gyakran használt adjuváns jellegű kezelés az isoprinosine alkalmazása anogenitális HPV-asszociált kórképek esetében. Ezzel kapcsolatban meglepően kevés nemzetközi szakirodalmi adatot találhatunk, és csak néhány származik a 2000-es évek utáni időszakból. Néhány újabb vizsgálat csupán marginális, vagy a szignifikancia szintjét alig elérő hatásosságot igazolt az isoprinosine ilyen jellegű adjuváns alkalmazásáról (28).

Terápia-rezisztens vagy magas kiújulási hajlamot mutató HPV-asszociált dermatovenerológiai kórképek esetén off-label kezelési modalitásokat is ismerünk. Ilyenre példa a fotodinamikus terápia alkalmazása anogenitális condyloma acuminatum, illetve cervikális HPV-fertőzés esetében, illetve az orális isotretinoin adjuváns hatása után és anogenitális HPV-fertőzésekben (29, 30).

A terápiás lehetőségek mellett a főként anogenitális HPV-fertőzések megelőzési lehetőségeit is meg kell említenünk. Az óvszerhasználat fontossága és szerepe mellett a jelenleg forgalomban lévő, nonavalens HPV-elleni vakcina protektív hatása egyértelműen igazolt, alkalmazása pedig biztonságos (31, 32). A védőoltás gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban fontosnak tartjuk kiemelni, hogy alkalmazása előtt teljesen szükségtelen HPV-szűrést végezni (33). Habár a vakcina nem kuratív hatású, de egy fennálló HPV-fertőzés nem jelenti az oltás kontraindikációját! Ezért elvetendőnek tartjuk azt a gyakorlatot, miszerint HPV-fertőzöttek esetében megtagadják az oltás beadását, amivel elérhető lenne a gyógyulást követő azonnali immunitás kialakítása. Számos szakirodalmi adat igazolja továbbá, hogy az óvszerhasználat mellőzése mellett többek között a HIV fertőzés, a szexuális partnerek magas száma, illetve a dohányzás jelentősen növelik az anogenitális HPV-fertőzés kialakulásának kockázatát (34). Nem utolsósorban pedig a D-vitamin immunmodulátor hatása is megmutatkozik a HPV esetében, hiszen nőknél az alacsony szérumszintű D-vitamin-összefüggést mutat a cervikális HPV-fertőzések emelkedett gyakoriságával – ugyanez a hatás férfiak esetében nem volt igazolható (35).

Összefoglalóan elmondható, hogy a HPV okozta dermatovenerológiai kórképek sűrűn fordulnak elő a gyakorló bőrgyógyász praxisában, felismerésük és kezelésük ritkán okoz problémát, ezekben az esetekben azonban fontos a diagnózis tisztázása, lehetséges malignus folyamat kizárása, illetve a terápiás modalitások ismerete és megfelelő megválasztása. Mint oly sok

esetben, hangsúlyozandó – főként az anogenitális lokalizációjú kórfarmák esetében – a társszakmákkal való együttműködés, továbbá potenciálisan társuló egyéb fertőzések szűrése is.

IRODALOM

1. Chen Z., Schiffman M., Herrero R. és mtsai.: Classification and evolution of human papillomavirus genome variants: Alpha-5 (HPV26, 51, 69, 82), Alpha-6 (HPV30, 53, 56, 66), Alpha-11 (HPV34, 73), Alpha-13 (HPV54) and Alpha-3 (HPV61). *Virology*. (2018) (516), 86-101.
2. Senapati R., Senapati N. N., Dwivedi B.: Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer*. (2016) 59(11), 1-11.
3. Georgescu S. R., Mitran C. I., Mitran M. I. és mtsai.: New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. (2018) (2018), 1-10.
4. Allen A. L., Siegfried E. C.: What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr*. (2000) 12(4), 365-369.
5. Beutner K. R.: Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med*. (2000) 20(2), 423-430.
6. Patel H., Wagner M., Singhal P. és mtsai.: Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis*. (2013) 39(13), 1-14.
7. Doorbar J., Egawa N., Griffin H. és mtsai.: Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. (2015) 25 Suppl 1(Suppl Suppl 1), 2-23.
8. Weaver B. A.: Epidemiology and Natural History of Genital Human Papillomavirus Infection. *The Journal of the American Osteopathic Association*. (2006) 106(suppl_1), S2-S8.
9. Sapp M., Day P. M.: Structure, attachment and entry of polyoma- and papillomaviruses. *Virology*. (2009) 384(2), 400-409.
10. Clanner-Engelshofen B. M., Marsela E., Engelsberger N. és mtsai.: Condylomata acuminata: A retrospective analysis on clinical characteristics and treatment options. *Heliyon*. (2020) 6(3), e03547.
11. O'Mahony C., Gomberg M., Skerlev M. és mtsai.: Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2019) 33(6), 1006-1019.
12. Indinimeo M., Impagnatiello A., D'Etorre G. és mtsai.: Buschke-Löwenstein tumor with squamous cell carcinoma treated with chemo-radiation therapy and local surgical excision: report of three cases. *World J Surg Oncol*. (2013) 231(11), 1-4.
13. Ghittoni R., Accardi R., Chiocca S. és mtsai.: Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience*. (2015) 9(526), 1-9.
14. Fanning D. M., Flood H.: Erythroplasia of queyrat. *Clin Pract*. (2012) 2(3), e63.
15. Lipke M. M.: An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res*. (2006) 4(4), 273-293.
16. Witchev D. J., Witchev N. B., Roth-Kauffman M. M. és mtsai.: Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *J Am Osteopath Assoc*. (2018) 118(2), 92-105.
17. Errichetti E., Stinco G.: Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. (2016) 6(4), 471-507.

18. *Lacarrubba F., Verzi A. E., Dinotta F. és mtsai.*: Dermatoscopy in inflammatory and infectious skin disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* (2015) *150*(5), 521-531.
19. *Gross G. E., Werner R. N., Becker J. C. és mtsai.*: S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus - anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). *J Dtsch Dermatol Ges.* (2018) *16*(2), 242-255.
20. *Work G., Invited R., Kim J. Y. S. és mtsai.*: Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* (2018) *78*(3), 560-578.
21. *Newlands C., Currie R., Memon A. és mtsai.*: Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* (2016) *130*(S2), S125-S132.
22. *Oláh J., Varga A., Csányi I. és mtsai.*: A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) *94*(5), 227-236.
23. *Schofer H.*: Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. *Br J Dermatol.* (2007) *157*(Suppl 2), 52-55.
24. *Hanna E., Abadi R., Abbas O.*: Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* (2016) *55*(8), 831-844.
25. *Lengyel Zs., Baltás E., Ócsai H. és mtsai.*: Aktualitások a nem-melanomatípusú bőrdaganatok helyi kezeléséről és az előrehaladott stádiumú betegek gyógyszeres terápiájáról. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2018) *94*(5), 255-261.
26. *Gilson R., Nugent D., Werner R. N. és mtsai.*: 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34*(8), 1644-1653.
27. *Barton S., Wakefield V., O'Mahony C. és mtsai.*: Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* (2019) *9*(10), e027765.
28. *Fox P. A., Tung M. Y.*: Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. *Am J Clin Dermatol.* (2005) *6*(6), 365-381.
29. *Fathi R., Tsoukas M. M.*: Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin Dermatol.* (2014) *32*(2), 299-306.
30. *Salman S., M S. A. S., Ibrahim A. M. és mtsai.*: Efficacy of retinoids alone or in combination with other remedies in the management of warts: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* (2021), 10.1111/dth.14793e14793.
31. *Tyros G., Mastrafsi S., Gregoriou S. és mtsai.*: Incidence of anogenital warts: epidemiological risk factors and real-life impact of human papillomavirus vaccination. *Int J STD AIDS.* (2021) *32*(1), 4-13.
32. *Várkonyi V.*: HPV vakcináció helye a condyloma acuminatum ellátásában és megelőzésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2016) *92*(2), 90-93.
33. *Markowitz L. E., Dunne E. F., Saraiya M. és mtsai.*: Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* (2014) *63*(RR-05), 1-30.
34. *Nielson C. M., Harris R. B., Dunne E. F. és mtsai.*: Risk factors for anogenital human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* (2007) *196*(8), 1137-1145.
35. *Gupta A., Villa A., Feldman S. és mtsai.*: Site and sex-specific differences in the effect of vitamin D on human papillomavirus infections: analyses of NHANES 2009-2014. *Sex Transm Infect.* (2021) *97*(1), 75-76.

Érkezett: 2021.02.08.

Közlésre elfogadva: 2021.03.21.