

DISTRIBUCIJA VISOKORIZIČNIH TIPOVA HUMANIH PAPILOMA VIRUSA U ODNOSU NA PATOHISTOLOŠKE NALAZE CERVICALNIH BIOPSIJA KOD ŽENA

AUTORI

Vitković L.¹, Perišić Ž.², Trajković G.³, Mijović M.⁴, Savić S.¹, Leštarević S.¹, Đerković B.⁴

¹Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

²Ginekološko akušerska klinika Narodni front, Medicinski fakultet Beograd

³Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd,

⁴Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

Leonida Vitković

Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica

leonidavitkovic@yahoo.com

SAŽETAK

Uvod: U preko 99% slučajeva pojavi karcinoma grlića materice predhodi perzistentna infekcija cervikalnog epitela visokorizičnim onkogenim tipovima humanih papiloma virusa (HPV). **Cilj rada** je bio ispitati distribuciju visokorizičnih onkogenih tipova HPVu odnosu na patohistološke nalaze cervikalnih biopsija kod žena. **Materijal i metode:** Ispitano je 56 žena sa sumnjom na postojanje premalignih i malignih cervikalnih lezija, zbog suspektog kolposkopskog i citološkog nalaza (Papanicolaou testa). Kod svih ispitanica je iz cervikalnog brisa urađena HPV tipizacija metodom „in situ“ hibridizacije na tipove visokog rizika HPV 16, 18, 31 i 33. Sa cerviksa je uzeta biopsija i histološki nalaz cervikalne biopsije predstavljao je „zlatni standard“ u analizi materijala. **Rezultati:** Od 56 ispitanica kod 34 (60,7%) histološki su detektovane premaligne ili maligne lezije na grliću materice: 17 ispitanica imalo je LSIL, 13 HSIL, a kod 4 je dijagnostikovano planocelularni karcinom. Pozitivan HPV test imalo je 47 (84%) ispitanica i kod njih je dokazano prisustvo jednog ili više tipova HPV. Najučestaliji tip virusa bio je HPV 16 koji je detektovan kod 27 (48,2%) ispitanica, zatim HPV 31 kod 26 (46,4%), pa HPV 18 kod 18 (32,1%) i HPV 33 kod 4 (7,1%) ispitanice. Infekcija onkogenim tipom HPV16 bila je značajno češća kod ispitanica sa HSIL-om i karcinomom ($p < 0,001$), dok je infekcija tipom HPV 31 bila značajno češća kod ispitanica sa LSIL-om i cervicitisom ($p = 0,003$). Distribucija HPV 18 i HPV 33 statistički se značajno nije razlikovala kod ispitanica sa različitim histološkim nalazima (HPV 18 $p = 0,41$; HPV 33 $p = 1,0$). **Zaključak:** Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da postoji dobra korelacija HPV infekcije, premalignih cervikalnih lezija i karcinoma grlića materice. Učestalost HPV infekcije tipom 16 raste sa težinom cervikalne lezije i to je najčešće detektovani visokorizični onkogeni tip virusa kod žena sa težim cervikalnim lezijama tipa HSIL i karcinomom. HPV 31 je najčešće detektovan visokorizični tip HPV-a kod žena sa blažim premalignim promenama tipa LSIL i kod cervicitisa. Smatramo da žene inficirane visokorizičnim onkogenim tipovima HPV, iako nemaju histološki dijagnostikovanu cervikalnu leziju, treba češće kolposkopski i citološki (Papanicolaou test) kontrolisati, zbog moguće progresije bolesti u teži stepen.

Ključne reči cervix uteri, HPV, LSIL, HSIL, Ca planocellulare

ENGLISH

DISTRIBUTION OF HIGH-RISK TYPES OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS COMPARED TO HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN CERVICAL BIOPSIES IN WOMEN

Vitković L.¹, Perišić Ž.², Trajković G.³, Mijović M.⁴, Savić S.¹, Leštarević S.¹, Đerković B.⁴

¹Institute of Histology and Embryology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

²OB/GYN Clinic „Narodni front“, Medical school, Belgrade

³Institute of Statistics and Informatics, Medical school, Belgrade

⁴Institute of Pathology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction: In over of 99% cases of cervical cancer its appearing is preceded by persistent cervical epithelium infection caused by high-risk oncogenic types of human papillomavirus (HPV). **The aim of the study** was to examine the distribution of high-risk oncogenic HPV types compared to patohistological diagnoses of cervical diseases in women.

Materials and methods: The study included 56 women with suspected premalignant and malignant cervical lesions, due to suspected colposcopic and cytological findings (Papanicolaou test). The HPV typing by "in situ" hybridization method on high-risk HPV types 16, 18, 31 and 33 was performed in all patients from cervical smear as well as cervical biopsy. Histological findings of cervical biopsy was a "gold standard" in the analysis of materials. **Results:** Histologically detected premalignant or malignant changes of the cervix were found at 34 (60.7%) of all 56 examined women: 17 of them had LSIL, 13 of them had HSIL, while 4 had squamous cell carcinoma. A positive HPV test had a 47 (84%) of them with a prove of the presence of one or more types of HPV. The most common type of virus was HPV 16 and it was detected in 27 (48.2%) women, followed by HPV 31 that was detected in 26 (46.4%) women, HPV 18 in 18 (32.1%) of women and HPV 33 in 4 (7.1%) women. The infection caused by oncogenic type HPV16 was significantly more frequent in patients with HSIL and cervical cancer ($p < 0,001$), while the infection caused by oncogenic type HPV 31 was significantly more frequent in patients with LSIL and cervicitis ($p = 0,003$). The distribution of HPV 18 and HPV 33 types was not statistically significantly different in patients with different histological findings (HPV 18, $p = 0.41$; HPV 33, $p = 1.0$). **Conclusion:** Based on our results we can conclude that there is a good correlation of HPV infection with pre-malignant cervical lesions and cervical cancer. The incidence of HPV type 16 infection increased with severity of cervical lesions and it is usually detected high-risk oncogenic type virus in women with severe cervical lesions type like HSIL and cancer are. HPV 31 is the most common high-risk type of HPV of mild type lesions, like LSIL and cervicitis are. We believe that women infected by high-risk oncogenic HPV types, although without histologically diagnose of cervical lesion, should be more frequent controle by colposcopy and cytology (Papanicolaou) test, because of possible disease progression to a more advanced level.

Keywords: cervix uteri, HPV, LSIL, HSIL, Ca planocellulare.

UVOD

Danas je dokazano da je infekcija onkogenim tipovima humanih papiloma virusa (HPV) glavni etiološki faktor za nastanak karcinoma grlića materice (1-6). Postoji preko 200 genotipova HPV, a samo 50 inficiraju epitelne ćelije kože i sluzokože anogenitalne regije (7).

Papilomavirusi su DNA virusi i pripadaju porodici Papillomaviridae (8-11). Ključni događaj je ulazak virusa u ćeliju (12-14). Virus ulazi u bazalni i parabazalni sloj epitela kroz oštećenja epitela u zoni transformacije grlića materice (12-15). Virion se vezuje za ćelijski receptor $\alpha 6$ integrin (16-19). Različiti tipovi HPV-a prodiru u ćelije različitim mehanizmima (17). Većina tipova HPV-a inficira ćeliju mehanizmom klatrin zavisne endocitoze (17,18), drugi koriste alternativni način putem kaveolarne endocitoze (17,19), dok se za HPV 16 smatra da ulazi u ćeliju mehanizmom nezavisnim od klatrina i kaveola (18,20). Maligni potencijal HPV zavisi od frekvence integracije virusa i različit je kod različitih tipova HPV (21). Nakon ulaska virusa u ćeliju HPV infekcija može imati tri različite forme: latentnu, koju je jedino moguće otkriti molekularnobiološkim metodama (HPV tipizacijom), sublikličku formu, koja se dijagnostikuje kolposkopijom i eksfolijativnom citologijom, i kliničku formu. Većina genitalnih infekcija je latentna i subliklička (22).

Prema tipu HPV infekcija može biti: latentna i produktivna (6,12,19). Kod latentne infekcije nema replikacije virusa i produkcije kopletnih infektivnih čestica. Virusni genom se nalazi u cirkularnoj formi u obliku epizoma (12). Produktivna HPV infekcija može se razvijati u dva pravca: kao ekspresija virusnih gena na više slojeve pločastoslojevitog epitela grlića materice (akutna infekcija) i kao deregulirana infekcija sa ekspresijom virusnih gena u bazalnim slojevima (perzistentna infekcija) (12).

U preko 99% slučajeva pojavi karcinoma grlića materice predhodi perzistentna infekcija cervikalnog epitela visokorizičnim tipovima HPV (3,4,23-25). Kod perzistentne infekcije dolazi do prskanja virusnog prstena i integracije virusnog genoma u genom domaćina u bazalnim ćelijama pločastoslojevitog epitela (6,12, 26). Integracija virusnog genoma dešava se u regionu E1 i E2 virusa koji kontrolira ge-

ne E6 i E7 (13,15,26-28). Gubitak kontrole nad ovim genima indukuje prekomernu ekspresiju onkoproteina E6 i E7 (6,12,13,15,26-28). Onkoproteini E6 i E7 vezuju se za tumor supresorske proteine ćelija domaćina, tumorski protein 53 (TP53) i retinoblastoma protein (Rb), pa se remeti normalna kontrola ćelijskog ciklusa (12,26,29,30). Opisani proces indukuje hromozomsku nestabilnost, poremećaj deobnog vretena i aneuploidiju (12,13,26). To su ključne pojave u patogenezi cervikalne displazije i karcinoma (6).

Molekularnobiološkim ispitivanjima je dokazano da se cervikalne lezije niskog stepena LSIL (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL) razlikuju od cervikalnih lezija visokog stepena HSIL (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL) po tipu ploidijske (6). LSIL ima diploidni ili poliploidni sadržaj DNA, zbog čega je češća spontana regresija (31). HSIL karakteriše aneuploidija (6,12). Aneuploidija je pokazatelj malignog potencijala, te aneuploidne SIL predstavljaju prave prekuzore karcinoma grlića materice (6,12, 25,31).

Kod infekcije HPV-om od pojave početnih, blagih i umerenih premalignih cervikalnih lezija niskog stepena tipa LSIL do razvoja cervikalnih lezija visokog stepena tipa HSIL i karcinoma cerviksa prođe od 9 do 15 godina (32).

Na osnovu epidemioloških, molekularnobioloških istraživanja i kliničkih zapažanja o povezanosti HPV infekcije, premalignih cervikalnih lezija i karcinoma cerviksa (33), internacionalna agencija za istraživanje karcinoma (eng. International Agency for Research on Cancer - IARC) je 2003. godine predložila podelu prema onkogenom potencijalu HPV virusa (10). Prema ovoj podeli u tipove niskog onkogenog rizika spadaju tipovi HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i SR6108; u tipove visokog onkogenog rizika spadaju HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82; a tipovi 26, 53 i 66 za sada se smatraju tipovima verovatno visokog onkogenog rizika (33-38). Ova kategorizacija nije definitivna (33) i menja se sa pronalaskom novih genotipova. Novija istraživanja ukazuju da maligni potencijal HPV zavisi od frekvence integracije virusa i različit je kod različitih tipova HPV (21). Do danas je dokazano da genotipovi HPV 16 i 18 imaju najveći onkogeni potencijal (39-41). Onkogeni potencijal HPV 16 je oko 53%, a HPV 18 je oko 18% (21). Ova dva genotipa su odgovorna za oko 70% svih planocelularnih karcinoma, 30-40% karcinoma vulve (32) i oko 85% adenokarcinoma cerviksa. (42). Ostali HPV tipovi imaju manji

onkogeni potencijal; HPV 31 oko 3%, a HPV 56 manje od 1% (21). Najučestaliji HPV tipovi niskog onkogenog potencijala su HPV 6 i 11 i oni se detektuju u oko 90% genitalnih bradavica - kondiloma (43). Ovi tipovi nisu povezani sa skvamoznim lezijama višeg stepena i cervikalnim karcinomom.

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je ispitati distribuciju onkogenih tipova HPV u odnosu na patohistološke nalaze cervikalnih biopsija kod žena.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 56 žena koje su zbog sumnje na premaligne promene grlića materice, upućene na ispitivanje i lečenje na Odeljenju za ranu dijagnozu karcinoma GAK „Narodni front“ u Beogradu. Svim ispitanicama urađena je biopsija grlića materice i HPV tipizacija. Indikacija za biopsiju grlića materice bila je:

- citološki nalaz (Papanicolau test) sa sumnjom na premalignu promenu grlića materice;
- kolposkopska promena i citološki nalaz (Papanicolau test) sa sumnjom na premalignu promenu grlića materice.

Ciljana biopsija grlića materice rađena je u toku kolposkopije. Materijal je fiksiran u 4-10% rastvoru formalina. Nakon kalupljenja u parafinu, parafinski blokovi su sečeni u serijskim preseccima na rotacionom mikrotomu debljine 5 mikrometara. Dobijeni presecci bojeni su rutinskom histološkom tehnikom hematoxylin eosinom (HE) i prekriveni pokrovnim staklom. Preparati su analizirani svetlosnim mikroskopom, te interpretirani po Bethesda sistemu. Histološki nalaz predstavljao je „zlatni standard“ u analizi materijala.

Histološka i citološka analiza preparata rađena je na Institutu za patologiju i Institutu za histologiju sa embriologijom Medicinskog fakulteta u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, i na Odeljenju za patologiju i citologiju GAK „Narodni front“.

HPV DNA test urađen je na Naučnom odeljenju GAK „Narodni front“. DNA za analizu prisustva genoma HPV tipova 16, 18, 31 i 33 izolovana je iz cervikalnih briseva ispitanica i detektovana metodom in situ hibridizacije.

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za ispitivanje zavisnosti i metode za testiranje statističkih hipoteza.

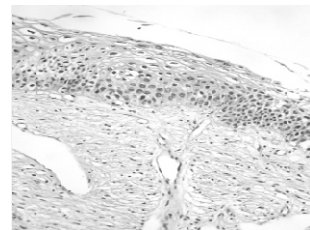
REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Ispitano je 56 žena sa sumnjom na premaligne promene na grliću materice. Histološki nalazi cervikalnih biopsija ispitanica prikazani su u tabeli 1.

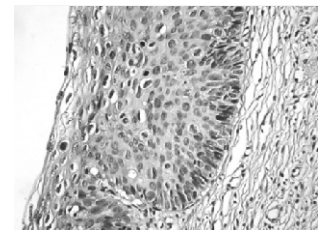
Tabela 1. Histološki nalazi cervikalnih biopsija (n=56)

	broj	%
cervicitis	22	39.3
LSIL	17	30.4
HSIL	13	23.2
Ca planoc.	4	7.1
Ukupno	56	100.0

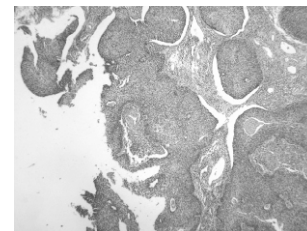
Cervicitis je imalo 22 (39,3%) ispitanice, a premaligne i maligne promene histološki su verifikovane kod 34 (60,7%) ispitanice. Blaže premaligne promene tipa LSIL (slika 1) imalo je 17 (30,4%) ispitanica, teže premaligne promene tipa HSIL (slika 2) imalo je 13 (23,2%), a planocelularni karcinom (slika 3) dijagnostikovao je kod 4 (7,1%) ispitanice.



Slika 1. LSIL. (Biopsija br. 10616/07), HE, 200X



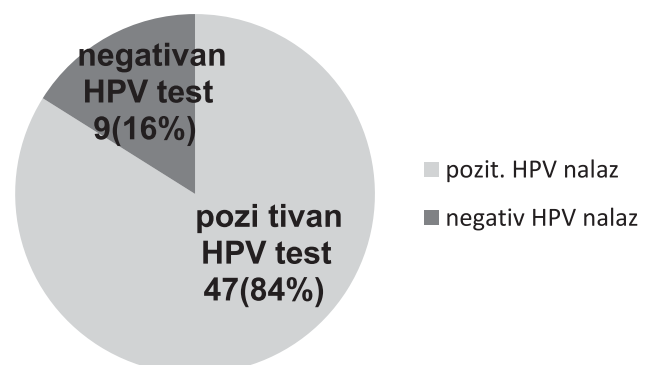
Slika 2. HSIL. (Biopsija br. 10671/07), HE, 200X



Slika 3. Carcinoma planocellulare. (Biopsija br. 10571/07), HE, 40X

Rezultati HPV testa kod ispitanica prikazani su na grafikonu 1. Infekcija jednim tipom HPV ili mešovita infekcija sa više visokorizičnih tipova HPV detektovana je kod 47 (84%) žena. Samo kod 9 (16,0%) ispitanica HPV test je bio negativan.

Grafikon 1. Rezultati HPV testa kod ispitanica (n=56)



Učestalost prisustva visokorizičnih tipova HPV kod ispitanica prikazana je u tabeli 2. U grupi od 56 ispitanice kod 27 (48,2%) ispitanica detektovan je HPV 16, kod 26 (46,4%) HPV 31, kod 18 (32,1%) HPV 18 i kod 4 (7,1%) HPV 33.

Tabela 2. Učestalost visokorizičnih tipova HPV kod ispitanica (n=56)

	pozitivan	%	negativan	%	Ukupno	%
HPV 16	27	48.2	29	51.8	56	100,0
HPV 18	18	32.1	38	67.9	56	100,0
HPV 31	26	46.4	30	53.6	56	100,0
HPV 33	4	7.1	52	92.9	56	100,0

Distribucija visokorizičnih tipova HPV u odnosu na histološke nalaze ispitanica prikazana je u tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija visokorizičnih tipova HPV u odnosu na histološke nalaze (n=56)

	HPV 16		HPV 18		HPV 31		HPV 33		Ukupno	
	-	+	-	+	-	+	-	+		
Cervicitis	broj	15	7	16	6	11	11	20	2	22
	%	68.2	31.8	72.7	27.3	50.0	50.0	90.9	9.1	100.0
LSIL(CIN1)	broj	12	5	9	8	5	12	16	1	17
	%	70.6	29.4	52.9	47.1	29.4	70.6	94.1	5.9	100.0
HSIL(CIN2/3)	broj	2	11	9	4	12	1	13	0	13
	%	15.4	84.6	69.2	30.8	92.3	7.7	100.0	0.0	100.0
Ca. planocell.	broj	0	4	4	0	2	2	3	1	4
	%	0.0	100.0	100.0	0.0	50.0	50.0	75.0	25.0	100.0
Ukupno	broj	29	27	38	18	30	26	52	4	56
	%	51.8	48.2	67.9	32.1	53.6	46.4	92.9	7.1	100.0
		p<0,001		p=0,41		p=0,003		p=1,0		

HPV 16 pozitivan test imale su sve ispitanice sa karcinomom, 11 (84,6%) ispitanica sa HSIL-om, 5 (29,4%) ispitanica sa LSIL-om i 7 (31,8%) sa cervicitisom. Infekcija onkogenim tipom HPV 16 statistički je značajno češća kod ispitanica sa HSIL-om i karcinomom u odnosu na ispitanice sa LSIL-om i cervicitisom (p<0,001).

HPV 18 pozitivan test imalo je 6 (27,3%) ispitanica sa cervicitisom, 8 (47,1%) sa LSIL-om i 4 (30,8%) sa HSIL-om. Distribucija HPV 18 statistički se ne razlikuje značajno kod ispitanica sa različitim histološkim nalazima (p = 0,41).

HPV 31 pozitivan test imalo je 12 (70,6%) ispitanica sa LSIL-om, 11 (50,0%) sa cervicitisom, 2 (50,0%) ispitanice sa karcinomom i jedna (7,7%) ispitanica sa HSIL-om. Infekcija visokorizičnim tipom HPV 31 statistički je značajno češća kod ispitanica sa LSIL-om i cervicitisom u odnosu na HSIL (p = 0,003).

HPV 33 pozitivan test imale su dve (9,1%) ispitanice sa cervicitisom i po jedna sa LSIL-om i karcinomom. Distribucija HPV 33 ne razlikuje se statistički značajno kod ispitanica sa različitim histološkim nalazima (p=1,00).

DISKUSIJA

U našem istraživanju ispitali smo prisustvo visokorizičnih tipova HPV 16, 18, 31 i 33 kod žena sa sumnjom na premaligne promene na grliću materice. Kod 34 (60,7%) ispitanica histološki su verifikovane premaligne ili maligne promene na grliću materice (tabela 1). Infekcija jednim tipom HPV ili mešovita infekcija sa više visokorizičnih tipova HPV detektovana je kod 47 (84%) žena (grafikon 1). Najzastupljeniji tipovi HPV-a bili su 16 koji je detektovan kod 27 (48,2%) i 31 kod 26 (46,4%) ispitanica (tabela 2); zatim sledi HPV tip 18 kod 18 (32,1%) i 33 kod 4 ispitanice (7,1%). I u ra-

du naših autora, Stojanovića i Magića 2002. godine, HPV 16 i 31 bili su najzastupljeniji visokorizični tipovi HPV kod žena sa prostora bivše Jugoslavije (44). Iako na malom uzorku, naši rezultati su u skladu sa brojnim studijama koje ukazuju da zastupljenost genotipa HPV zavisi od geografske regije (45,46). U Hrvatskoj su najzastupljeniji tipovi HPV 16 (15,9%) i 31 (8,7%), zatim slede tipovi 6/11 (7,1%), 33 (4,5%), 18 (3,8%), 52 (2,3%) pa 45 i 58 sa oko 1%. HPV 16 je najčešće prisutan tip HPV-a, i kod infekcija izazvanih pojedinačnim izolovanim tipom HPV-a, kao i kod mešovite infekcije HPV-om (32).

U našem istraživanju HPV 16 je najčešći visokorizični onkogeni tip virusa kod težih cervikalnih lezija tipa HSIL (84,6%) i karcinoma (100,0%), (tabela 3). Distribucija HPV 16 bila je značajno češća kod žena sa HSIL-om i karcinomom (p<0,001) u odnosu na žene sa LSIL-om i cervicitisom (tabela 3). Brojna istraživanja potvrđuju da je HPV 16 najučestaliji tip HPV detektovan kod skvamoznog karcinoma grlića materice (46,47). U objavljenj meta-analizi o povezanosti tipova HPV i karcinoma grlića materice, u kojoj je bilo uključeno 85 istraživanja, tip HPV 16 detektovan je u 50% karcinoma, a tip HPV 18 u 10-14% (47). Ostali izolovani tipovi po učestalosti bili su: HPV 45, 31, 33, 58, 52, 35, 59, 56, 6, 51, 68, 39, 82, 73, 66 i 70 (47). HPV 16 uzrokuje od 35% do 60% cervikalnih neoplazija, a virusna DNA otkrivena je u ćelijama primarnog tumora, regionalnim limfnim žlezdama i udaljenim metastazama (46). Distribucija HPV 16 i ekspresija proteina p16INK4a - markera progresije premaligne lezije u teži stepen, značajno je povećana kod žena sa HSIL-om i karcinomom grlića materice u odnosu na žene sa cervicitisom i LSIL-om (48-50). HPV 18 uzrokuje oko 20% skvamoznih karcinoma cerviksa, veći broj invazivnih adenokarcinoma i karcinoma in situ (46). Mešovita infekcija sa 2 do 3 genotipa HPV prisutna je u 8-14% cervikalnih karcinoma (46). U našem istraživanju HPV 18 nije detektovan kod ispitanica sa karcinomom; detektovan je samo kod 4 (30,8%) ispitanice sa HSIL-om (CIN2/3), 8 (47,1%) sa LSIL-om (CIN1) i 6 (27,3%) sa cervicitisom (tabela 3). Distribucija HPV 31 bila je značajno češća kod žena sa LSIL-om (70,6%) i cervicitisom (p=0,003), u odnosu na žene sa HSIL-om (7,7%), (tabela 3). Možda se ovakva distribucija HPV 31 u blažim premalignim lezijama tipa LSIL može objasniti mnogo nižim onkogenim potencijalom HPV 31, svega oko 3% u odnosu na HPV 16 od 53% (21). Onkogeni potencijal HPV zavisi od frekvence integracije virusa i različit je kod različitih tipova HPV, a dokazano je da je veći kod HPV 16 u odnosu na HPV 31 (21). Učestalost drugih onkogenih tipova virusa (HPV 18 i 33) u odnosu na histološki nalaz nije bila statistički značajna (tabela 3).

Međutim, i kod ispitanica sa cervicitisom detektovana je HPV infekcija (tabela 3). Epidemiološke studije su potvrdile da se 40% do 75% seksualno aktivnih žena tokom života inficira HPV-om (50,51). Prema podacima iz literature (52-54) u 90% slučajeva tokom 12-36 meseci dolazi do spontane regresije HPV infekcije (53, 54), dok u oko 10% slučajeva infekcija perzistira, pri čemu se cervikalni karcinom razvija kod manje od 1% inficiranih žena (55, 56). Za taj proces je potrebno prisustvo kokancerogena: pad imuniteta, genetski faktori, pušenje, infekcije (chlamidia trachomatis) (1-6). Iako se u populaciji polno zrelih žena registruje visoka prevalenca, a relativno nizak nivo ekspresije cervikalnog karcinoma, na osnovu dosadašnjih epidemioloških studija smatra se da žene inficirane visokorizičnim tipovima HPV-a imaju oko 100 puta veći rizik za razvoj premalignih lezija grlića materice u odnosu na žene bez infekcije (57). Takođe, dokazano je da dugotrajna infekcija istim tipom HPV

značajno povećava rizik za razvoj cervikalne neoplazije (58). Zato smatramo da žene inficirane visokorizičnim tipovima HPV iako nemaju razvijenu cervikalnu leziju, treba češće kolposkopski i citološki (Papanicolaou test) kontrolisati.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da postoji dobra korelacija HPV infekcije, premalignih cervikalnih lezija i karcinoma grlića materice. Učestalost HPV infekcije tipom 16 raste sa težinom cervikalne lezije i to je na-

jčešće detektovani visokorizični onkogeni tip virusa kod težih cervikalnih lezija tipa HSIL i karcinoma. HPV 31 je najčešće detektovan visokorizični tip HPV-a kod blažih premalignih promena tipa LSIL i kod cervicitisa. Zbog rizika od progresije bolesti u teži stepen, žene inficirane visokorizičnim tipovima HPV treba češće kolposkopski i citološki kontrolisati i pratiti, a po potrebi adekvatno lečiti.

Podaci za rad korišćeni su iz doktorske disertacije „Značaj molekularnih markera u histološkoj i citološkoj analizi epitela grlića materice“, dr. Leonide Vitković. Doktorska disertacija je odbranjena dana 25.02.2011 na Medicinskom fakultetu Priština sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

LITERATURA

- Munoz N, Bosch FX, Desanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al (1992). The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 52:743-749.
- Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al (1993). Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 85:958.
- Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, et al (1994). Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 169:235-240.
- IARC(1995). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 64, Human papillomaviruses, Lyon. International Agency for Research on Cancer.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al (1999). Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 180:1415-1423.
- zur Hausen H (2002). Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nature* 2:342-350.
- Heley S. Human papillomavirus: beware the infection you can't see. *ust Fam Physician* 2003; 32:311-5
- De Villiers E-M, Fauquet C, Brocer TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
- Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. *Postgrad Med* 2008;120:7-13.
- Vitković L, Mitić B.N, Piperski V, Trajković G, Anđelić Z, Vukićević D, Stević S (2011). Ekspresija proteina p16INK4a u normalnom i displastično promenjenom epitelu grlića materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica*; 39(3-4):13-17
- Gharizadeh B, Calantari M, Garsia CA, Johanson B, Nyren P (2001). Typing of human papillomavirus by pyrosequencing. *Lab Invest* 81: 673-679.
- von Knebel Doeberitz M (2002) New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *European Journal of Cancer*, 38:2229-2242.
- IARC (2005). IARC Handbooks of Cancer Research Prevention. Vol. 10. Cervix Cancer Screening, Lyon.
- Stanimirović B, Atanacković J, Babić M, Berisavac M, Bošković V, Vujkov T i sar (2006). Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve. *Kolposkopski atlas*. Elit-Medica, Beograd.
- IARC (2007). IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90. Human Papillomaviruses, Lyon.
- Evander M, Frazer IH, Payne E, YM Qi, Hengst K, McMillan NA (1997). Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J Virol* 71: 2449-2456.
- Letian T. Tianyu Z (2010). Cellular receptor binding and entry of human papillomavirus. *J Virol* 7:2
- Spoden G, Kühling L, Cordes N, Frenzel B, Sapp M, Boller K, Florin L and Schelhaas M. (2013). Human Papillomavirus Types 16, 18 and 31 Share Similar Endocytic Requirements for Entry. *J Virol*.87(13):7765-7773
- Vitković L (2011). Značaj molekularnih markera u histološkoj i citološkoj analizi epitela grlića materice. Doktorska disertacija. Priština, Kosovska Mitrovica.
- Day PM, Thompson CD, Buck CB, Pang YY, Lowy DR, Schiller JT (2007) Neutralization of human papillomavirus with monoclonal antibodies reveals different mechanisms of inhibition. *J Virol* 81:8784-8792
- Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P et al. (2008). Type-Dependent Integration Frequency of Human Papillomavirus Genomes in Cervical Lesions. *Cancer Res* 68 (1):307-313.
- Koutsky L (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3- 8.
- Parkin DM, Bray F (2006). Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24(3):11-25.
- Doorbar J (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 110: 525-541
- Vitković L (2015). Histološko-citološka korelacija nalaza i pouzdanost Papanicolaou testa u otkrivanju premalignih i malignih promena na grliću materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica*; 44(1):23-31

26. zur Hausen H (2000). Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 92:690-698.
27. Kalof AN, Cooper K (2006). P16INK4a Immunopositivity: Surrogate Marker of High-risk HPV and High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Adv Anat Pathol* 13:190-194.
28. Mulvany NJ, Allen DG, Wilson SM (2008). Diagnostic utility of p16INK4a: a reappraisal of its use in cervical biopsies. *Pathology* 40(4):335-344.
29. Šimunić V i sar (2001). *Ginekologija*. Naklada Ljevak, Zagreb
30. Murphy N, Ring M, Killaea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, et al (2003). p16INK4A as a marker for cervical dysplasia: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep™ smears. *J Clin Pathol* 56:53-63.
31. Popović-Lazić J (2006a). Histološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd, 23-26.
32. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetić V (2009). Humani papiloma virus: prevencija, cijepljenje, liječenje. *Medicina* 45(1):49-55.
33. Lacey CJ (1992). Assessment of exposure to sexually transmitted agents other than human papillomavirus. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds: *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (IARC Scientific Publications No. 119), Lyon, pp. 93-105.
34. Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, Bernot C, Cart-Lamy P, Khiri H et al. (2007). Prospective Evaluation of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR Human Papillomavirus (HPV) Test for detection of 13 High-Risk HPV Genotypes in Atypical Squamous cells of Uncertain Significance. *J Clin Microbiol* 45(2):313-316.
35. Reddout N, Christensen T, Bunell A, Jensen D, Jonson D, O'Malley S et al (2007). High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. *Infect Agent Cancer* 2:21-33.
36. Uusküla A, Kals M, Kosenkanian L, McNutt LA, De Hovitz J (2010). Population based type-specific, prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *Infectious Diseases* 10:63.
37. Lalević-Vasić B., Medenica Lj., Nikolić M. Virusne infekcije. U *Dermatovenerologija, Savremena Administracija, Beograd, 2006; 200-03, 342-43*
38. 19. Krstić Lj. Papillomaviridae. U *Specijalna virusologija, Savremena Administracija, Beograd, 2005, 129-31*.
39. Pater M, Pater (1985). Human papillomavirus types 16 and 18 sequences in carcinoma cell lines of the cervix. *Virology* 145:313-318.
40. De Villiers EM, Schneider A, Gross G, zur Hausen H (1986). Analysis of benign and malignant urogenital tumors for human papillomavirus infection by labeling cellular DNA. *Med Microb Immunol* 174:281-4.
41. De Villiers E-M, Fauquet C, Brocero TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
42. Milutin - Gasperov N, Sabol I, Halec G, Matovina M, Grce M. Retrospective study of prevalence of high risk human papillomaviruses among croatian women. *Coll Antropol* 2007;31 Suppl 2:89-96.
43. Douglas R. Lowy and John T. Schiller. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest.* 2006;116: 1167-73.
44. Stojanović J, Magić Z, Milačić M, Nenadić D, Stanimirović B, Vukičević D (2002). Distribution of high-risk HPV types in Yugoslav women with cervical neoplasia. *J Buon* 7:251-256.
45. Lorincz AT, Reid R, Jensen AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ (1992). Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 79:328.
46. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348: 518-527.
47. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88: 63-73.
48. Murphy N, Ring M, Killaea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, et al (2003). p16INK4A as a marker for cervical dysplasia: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin Prep™ smears. *J Clin Pathol* 56:53-63.
49. Vitković L, Piperski V, Mitić N, Anđelković Z, Savić S, Leštarević S, Rančić G. Značaj ekspresije proteina p16ink4a u histološkoj analizi epitela grlića materice. III Kongres Srpskog anatomskog društva Srbije sa međunarodnim učešćem. Zbornik sažetaka. Medicinski fakultet u Nišu, 6 8 septembar 2012. 171-172.
50. Vitković L, Perišić Ž, Mitić N, Piperski V, Trajković G. Importance of P16INK4a in cervical cytology. 36th European Congress of Cytology Istanbul, Cytopathology, 2011; P-017,60.
51. Ho GYF, Palan PR, Basu J, Romney SL, Kadish AS, Mikhail M et al. (1998). Viral characteristics of human papillomavirus infection and antioxidant levels as risk factors for cervical dysplasia. *Int J Cancer* 78:594-599.
52. Koutsky L (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3- 8.
53. Moscicki AB (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 37:3-9.
54. Benton, EC, Arends, MJ (1996). Human papillomavirus in the immunosuppressed. In: Lacey C (ed). *Papillomavirus reviews: Current research on papillomaviruses*. Leeds University Press, pp. 271-279.
55. Ostor AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12(2):186-192.
56. Tindle RW (1996). Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol* 8(5):643-650.
57. Queiroz C, Silva TC, Alves VA, Villa LL, Costa MC, Travassos AG, et al (2006). P16INK4a expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract* 202(2):77-83.
58. Clavel C, Masure M, Bory JP et al. (2001). Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 84(12):1616-1623.