

HUMAN PAPİLLOMAVİRUS ENFEKSİYONU VE SERVİKS NEOPLAZİLERİ

¹Dr. Fehmi AKSOY, ²Dr. Selda SEÇKİN

ÖZET

SUMMARY

Human Papillomavirusun (HPV) serviks epitelinde oluşturduğu lezyonlar, servikal intraepitelial neoplazi ve serviks karsinomu ile ilişkisini göstermektedir. Çeşitli HPV tipleri morfolojik ve prognostik olarak farklı servikal lezyonlarda saptanmaktadır. Morfolojik ve moleküler pek çok yöntem HPV enfeksiyonunda tanı ve araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Servikal İntraepitelial Neoplazi, Serviks Karsinomu, Human Papillomavirus Enfeksiyonu

Serviksin in-situ ve invaziv epidermoid karsinomları üzerinde yapılan morfolojik ve moleküler düzeydeki çalışmalar, bu lezyonların %80-90'ında Human Papilloma Virusun (HPV) varlığını ortaya koymuştur. Bu durum, prekürsör lezyonlara ve davranışlarına olan yaklaşımda değişikliklere neden olmuş ve karsinogenezi özellikle viral ve hücrel genlerin ilişkisine dikkat çekmiştir.

Papillomavirus, papovavirus familyasından kapsülsüz, çift sarmallı bir DNA virusudur (1, 2, 3). Bugüne kadar 60'ın üzerinde tipi belirlenmiş, bunların 23'ü kadın genital bölgesinde saptanmıştır (3). Bazılarının alt tipleri de bulunmuştur. Örneğin HPV-6 a, b, c ve HPV-16 a, b gibi (1).

HPV'nin yaşam siklusu skuamöz hücre diferansiyasyonu ile yakından ilişkilidir (3). Virus, öncelikle mitotik bölünme özelliğine sahip epitelyal bazal hücreleri enfekte eder (1, 2). Venereal geçişle, sıklıkla servikal skuamo-kolumnar bileşkede olmak üzere, bir mikroabrazyon alanında veya direkt kontakt yoluyla bazal hücreler etkilenir (1). Virus, enfekte ettiği bazal tabaka hücrelerinde ekstrakromozomal sirküler DNA (epizom) olarak bulunur. Epizomal virüsü içeren bazal hücreler histolojik olarak diğerlerinden ayrılamazlar (3). Erken viral genleri içeren epitelyal hücreler matüre olarak viral replikasyon ve geç viral genlerin transkripsiyonuna yol açarlar (3). Ortaya

The morphological hallmarks of Human Papillomavirus (HPV) Infection of the cervix indicate the association of HPV with cervical intraepithelial neoplasia and cervix carcinoma. Specific types of HPV are detected in cervical lesions different in morphologic and prognostic bases. Many morphologic and molecular methods, in diagnosis and identification of HPV are performed.

Key Words: Cervical Intraepithelial Neoplasia, Cervical carcinoma, Human Papillomavirus Infection

çıkan geç viral genler ise kapsid proteinlerini oluştururlar ve epitelin üst tabakalarında bulunurlar (1). Viral enfeksiyon süperfisiyel hücrelerde morfolojik olarak karakteristik sitopatik etki ve görünümü oluşturur. Viral DNA ise intermedier ve süperfisiyel hücre nükleuslarında çeşitli yöntemlerle belirlenebilecek şekilde bulunur (1).

Epitelyotropik olan viruslar enfekte hücre nükleuslarında replikasyonlarını tamamlarlar ve buldukları yüzey epiteli veya müköz membranlarda epitelyal proliferasyona neden olurlar (2, 3). Viral enfeksiyonun süperfisiyel ve intermedier hücrelere sitopatik etkisi koilositozis şeklinde ortaya çıkar. Düzensiz kromatin dağılımı, kıvrımlanma gösteren hiperkromatik nükleuslar ve çevrelerinde stoplazmanın berraklaşması ile keskin sınırlı halo oluşumu içeren hücreler "Koilosit" olarak tanımlanır. Nükleus büyüklüğünde artış, binükleasyon, multinükleasyon da koilositik atipinin özelliklerindedir. Koilositik hücrelerin bir kısmı kapsid antijenlerini veya virus partiküllerini içerirler; bu nedenle koilosit HPV enfeksiyonunun bir belirtisidir, ancak viral matürasyonun tamamlanmış olduğunu göstermez (1).

HPV tiplerinin belirli lokalizasyonlardaki skuamöz epiteli enfekte etme eğilimleri dikkat çekmektedir. Nedeni kesin olarak belirlenememekle birlikte, viral kapsid proteinlerinin epitelyal hücrelerdeki spe-

¹ Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi, Ankara

² Numune Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı, Ankara

sifik yüzey reseptörlerine tutunması ile açıklanabilir (1).

Kadın genital bölgesinde HPV enfeksiyonu insidansı giderek artmıştır ve günümüzde seksüel geçişle en sık rastlanan viral hastalık olarak kabul edilmektedir. Genital lezyonlarda HPV-DNA prevalansını saptamaya yönelik çalışmalar, Servikal İnterapitel Neoplazi (CIN) ve invaziv servikal kanserlerin hemen tamamının HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (3).

HPV servikte çok çeşitli lezyonlar oluşturabilmektedir. Farklı lezyonların farklı HPV tipleri tarafından meydana getirilebileceği bilinmektedir. HPV 6 ve 11 genellikle kondilomlarda ve düşük gradeli CIN'lerde saptanırken, HPV 16 ve 18 yüksek oranlarda CIN II ve CIN III lezyonları ile invaziv karsinomalarda bulunmaktadır (1,3). HPV tipi ile lezyonun diferansiyasyonu arasında kesin bir ilişki olmamakla beraber, HPV 18'in glandüler diferansiyasyon gösteren karsinomalarda, HPV 16'nın ise skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinomalarda daha sık bulunduğu belirtilmektedir (1,3). Ayrıca HPV 18, servikal karsinomun genç yaşta, sık lenf nodu metastazı ile daha hızlı ve agresif seyredenlerinde, HPV 16 ya göre daha sıklıkla saptanmıştır (1,3). Diğer HPV tipleri; 31, 33, 35, 39, 42, 45 benign malign servikal neoplazmlarda belirlenmiştir. Özellikle HPV 31, 33 ve 35 in genital kanserlerle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır (1). Maligniteler arasında verrüköz karsinoma ayrı bir yer tutmaktadır; HPV 6 ve 11 in saptandığı pekçok verrüköz karsinoma bildirilmiştir (3). Farklı HPV tiplerinin belirli risk gruplarında saptanması, tedavinin virus tipine göre yapılıp yapılamayacağını düşündürmüştür. Çalışmalar, HPV 16 ve 18 içerenlere göre daha yüksek oranda progresyon olduğunu göstermektedir (3). Ancak yine de, bu sonuçlar kısa sürede, sınırlı sayıda hasta ile elde edildiğinden, virus tipine göre tedavi protokolü belirlenmesi şimdilik kabul görmemektedir (3). Çeşitli araştırmaların sonuçlarına göre HPV 6, 11 düşük risk grubunda, HPV 16, 18, 31, 33 yüksek risk grubunda yer almaktadır.

CIN' den invaziv karsinomaya kadar pek çok lezyonda saptanan HPV genomu; kolposkopik, sitolojik ve/veya histolojik olarak normal servikslerde de belirlenmiştir (2,4,5). Morfolojik lezyonu olmayan HPV enfeksiyonunun biyolojik davranış potansiyeli bilinmemektedir (5). Bir çalışmada kolposkopik muayene ve PAP smear sonuçları normal olan hasta grubunda % 9.3 oranında HPV DNA'sı saptandığı bildirilmektedir (4). Okkült enfeksiyonlarda lezyonlu bölgenin histolojik olarak örnekleme hatasından do-

layı saptanamama söz konusu olabilir. Ayrıca morfolojik değişiklik yaratacak çoklukta virus bulunmaması da mümkündür (4).

HPV için tipik olan görünümü, özellikle koilositik atipiyi yüksek grade'li lezyonlarda saptamak güçleşir (4). Bu lezyonlarda nükleer atipi daha belirgin olur. HPV enfeksiyonunun karakteristik bulguları varken virusun %95 oranında saptanabildiği belirtilmektedir (6). Düşük grade'li lezyonlar HPV enfeksiyonunun prodüktif fazının bir göstergesidir, bu nedenle virusu saptamak kolaydır. Yüksek grade'li lezyonlarda virus nadiren üretilir, malign transformasyona hızla geçebilecek şekilde selüler genomda bir değişiklik söz konusudur, HPV enfeksiyonu bulgularını saptamak güçleşir (2).

HPV'nin serviks epitelinde oluşturduğu lezyonların değerlendirilmesi, morfolojik olarak HPV enfeksiyonu bulguları olmaksızın diğer yöntemlerle virusun CIN ve/veya invaziv karsinomalarda saptanması; HPV'nin serviks kanseri etyopatogenezinde çok önemli bir yer sahibi olmasını sağlamıştır. Servikal neoplazi gelişiminde papillomavirusların karsinogenik maddelerle birlikte "Pro-motor benzeri ajan" gibi hareket edebileceği ileri sürülmüştür (1). Ayrıca renal transplantlı hastalarda kontrol gruplarına göre yüksek oranda CIN görülmesi ve özellikle HPV 16 ve 18 saptanması, immunsupresyonun da CIN gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (1). Serviks kanseri etyolojisinde rolü olan diğer pek çok faktörün seksüel durumla ilgisi olduğu gözönüne alınırsa, venereal geçişle HPV'nin bu etkenlerle birlikte rol alabileceği düşünülebilir.

HPV enfeksiyonuna patolojik olarak yaklaşımda ilk adım sitolojik incelemedir. PAP smear ile koilositik atipi, diskeratozis, binükleasyon, multinükleasyon epitel hücrelerinde kümelenme, stoplazmik boyanma özellikleri HPV enfeksiyonu yönünde tanı koydurur. Histopatolojik incelemede ise koilositik atipi, nükleus özellikleri yanısıra akantoz, hiperkeratoz, parakeratoz, diskeratoz HPV ile enfekte epitel tanıtan özelliklerdir. Bu bulgulara CIN özellikleri de eklenebilir. Ancak CIN derecesi arttıkça HPV bulgularının saptanması zorlaşmaktadır (6, 7).

Elektronmikroskopi ile çok sayıda viral partikülleri içeren yeni gelişen lezyonlar saptanabilir (3). Genelde, rastgele örneklenen dokularda elektronmikroskopi ile HPV tayini oranları düşüktür (7). İmünhistokimya ile tip ayırdedilmeksizin, papillomavirus kapsid antijenleri boyanabilir. Ancak immün boyanma; sadece matür virus partikülleri üretilmekteyken, epitel hücrelerin diferansiyasyonuna da bağlı olmak üzere, geç faz kapsid antijenini belirler.

CIN derecesi arttıkça konvansiyonel yöntemle olduğu kadar, immünohistokimya ile de HPV'yi saptamak güçleşmektedir (7). Çeşitli çalışmalarda kondilomlarda %36-80, CIN I de %28-61, CIN II de %16-64, CIN III de %3-52 oranında immün boyanma pozitifliği bildirilmektedir.

Hibridizasyon ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemleri HPV ile ilgili araştırmalarda tip tayini için yaygın olarak kullanılmakta, ancak rutin uygulamada yer almamaktadır. Histolojik olarak HPV enfeksiyonu tanı kriterlerini göstermeyen bazı lezyonlarda hibridizasyon ile HPV pozitifliği saptanabilir. Bu durum latent veya erken bir preklinik enfeksiyonu gösteriyor olabilir. Aksine, histolojik olarak kondilom tanısı alan lezyonlarda hibridizasyon ile HPV saptanmayabilir. Ancak bu sonuç HPV enfeksiyonunu reddettirmez. Virus sayısının azlığı veya teknik nedenler hibridizasyon ile negatif sonuç alınmasına yol açabilir (8, 9). Moleküler teknikler yüksek oranda spesifik ve sensitif olmakla birlikte, serviksin epidermoid karsinomlarında ne ölçüde etkili ve faydalı oldukları henüz belirlenmiş değildir (2). Ayrıca kon-

dilom ve CIN lerin DNA içeriklerini saptayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kondilomlar ve CIN I lezyonlar genellikle diploid veya poliploid iken, CIN II ve CIN III lezyonlarında karsinomlarda olduğu gibi artan oranlarda anöploidi saptanmıştır (3).

Servikal neoplazi gelişiminde HPV-DNA idantifikasyonunun kesin bir göstere olduğunu ortaya koyan geniş prospektif çalışmalar olmadıkça, sitoloji ve biopsinin invaziv servikal kanser gelişmesinde yüksek risk grubunda yer alan hastaları belirleyen yöntemler olmaya devam edeceği belirtilmektedir (2).

Çeşitli morfolojik bulgularına, intraepitelyal ve invaziv neoplazilerle olan birlikteliğine rağmen; HPV pozitifliği serviks karsinomunda %100 değildir. Bu durum; HPV ile ilişkisiz serviks karsinomlarının olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, malign tranformasyondan sonra viral DNA kaybolabileceği gibi, hücrede gelişen değişiklikler nedeniyle, veya henüz tanınmayan yeni tiplerin varlığından dolayı saptanamıyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Arends MS, Wyllie AH, Bird C. Papillomavirus and Human Cancer. *Hum Pathol* 1990; 21: 686-698
2. Ambros RA, Kurman RJ. Current Concept in the Relationship of Human Papillomavirus Infection to the Pathogenesis and Classification of Precancerous Squamous Lesions of the Uterine Cervix. *Semin Diag Pathol* 1990; 7: 158-172.
3. Wright TC, Richart RM. Role of Human Papillomavirus in the Pathogenesis Of Genital Tract Warts and Cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 151-164.
4. Nuovo GJ, Nuovo MA, Cottral S, Gordon S, Silverstein SJ, Crum CP. Histological Correlates of Clinically Occult Human Papillomavirus Infection of the Uterine Cervix. *Ann J Surg Pathol* 1988; 12: 198-204
5. Colgan TJ, Percy ME, Suri M, Shier Rm, Andrews DF, Lickrish GM. Human Papillomavirus Infection of Morphologically Normal Cervical Epithelium Adjacent to Squamous Dysplasia and Invasive Carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20: 316-319
6. Nuovo GJ, Blanco JS, Leipzig S, Smith D. Human Papillomavirus Detection In Cervical Lesions Nondiagnostic for Cervical Intraepithelial Neoplasia: Correlation with Papanicolaou Smear, Colposcopy, and Occurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1006-1011.
7. Sato S, Okagaki T, Clark B, Twigg LB, Fukushima M, Ostrow RS, et al. Sensitivity of Koilocytosis, Immunohisto-chemistry, and Electron Microscopy as Compared to DNA Hybridisation in Detecting Human Papillomavirus in Cervical and Vaginal Condyloma and Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 5: 297-307.
8. Spitzer M, Chernuys AG, Hirschfield L, Spiegel G, Sedlis A, Zuna RE, et al. Assesment of Criteria Used in The Histologic Diagnosis of Human Papillomavirus- Related Disease of the Female Lower Genital Tract. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 105-109
9. Richart RM, Nuovo GJ. Human papillomavirus DNA In Situ Hybridisation may be Used for the Quality Control of Genital Tract Biopsies. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 223-226.